

Über Trombocythämien

Martin Kurek

1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555622_0042

Über Trombocythämien

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Martin Kurek
aus Bad Salzbrunn

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Privatdozent Dr. Rudolf MARX
Correferent:	Professor Dr. Herbert SCHWIEGK
Dekan:	Professor Dr. Dr. Hermann EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 3. 1961



D I S P O S I T I O N

	Seite
A. Einleitung	7
B. Vorbemerkungen	
I. Die Physiologie der Thrombozyten	9
II. Die Bestimmung der Thrombocytenzahl	10
III. Physiologische Schwankungen der Thrombocytenzahl	11
C. Vorübergehende mässige Erhöhungen der Thrombocytenzahl - Thrombocytosen	13
D. Persistierende excessive Erhöhungen der Thrombocytenzahl - Thrombocythämien	
I. Definition und Einteilung der Thrombocythämien	16
II. Die klinischen Bilder	
a) Die sog. essentiellen oder idiopathischen oder pri- mären Thrombocythämien	17
aa) Die monothrombophilen essentiellen Throm- bocythämien	19
bb) Die monohämorrhagophilen essentiellen Thrombocythämien	27
cc) Die thrombophilen und hämorrhagischen essen- tiellen Thrombocythämien	34
b) Die thrombocythämischen Polycythämien	42
aa) Die monothrombophilen thrombocythämischen Polycythämien	43
bb) Die monohämorrhagophilen thrombocythämischen Polycythämien	43
cc) Die thrombophilen und hämorrhagischen thrombo- cythämischen Polycythämien	51
c) Die thrombocythämischen chronisch-myeloischen Leukämien	52
aa) Die monothrombophilen thromboythämischen chro- nisch-myeloischen Leukämien	54
bb) Die monohämorrhagophilen thrombocythämischen chronisch-myeloischen Leukämien	55
cc) Die thrombophilen und hämorrhagischen throm- bocythämischen chronisch-myeloischen Leukämien	56

	Seite
d) Anhang: Die Megakaryocythämien und Megakaryocytenleukämien	58
aa) Die akute Megakaryocytenleukämie	58
bb) Die chronische Megakaryocytenleukämie	59
cc) Die akute Erythromegakaryocythämie	63
dd) Die chronische Erythroleukom megakaryocythämie	63
1. mit einer reifzelligen Hämoblastose der roten Reihe	63
2. mit einer unreifzelligen Hämoblastose der roten Reihe	64
e) Die splenopriven Thrombocythämien	64
aa) Die monothrombophilen splenopriven Thrombocythämien	66
bb) Die monohäorrhagophilen splenopriven Thrombocythämien	68
cc) Die thrombophilen und häorrhagischen splenopriven Thrombocythämien	76
III. Die Gerinnungsstörungen bei den Thrombocythämien	93
a) Die Thrombosen	93
aa) Lokalisation der Thrombosen	93
bb) Pathogenese der Thrombosen	94
b) Die Blutungen	94
aa) Das Blutungsbild bei den häorrhagischen Thrombocythämien	94
bb) Pathogenese der Blutungen	95
1. Die Blutungen sind auf Zirkulationsstörungen durch Kapillar- und Venenthrombosen zurückzuführen.	95
2. Einer der an sich in normaler Menge vorhandenen plasmatischen Faktoren wird durch die erhöhte Thrombocytenzahl derart verbraucht, dass doch ein Mangel entsteht	96
3. Die Blutungen sind Folge einer funktionellen Minderwertigkeit der Thrombocyten	
Morphologische Atypien - Gerinnungsanalytische Befunde	97
4. Gewisse gerinnungsfördernde Thrombocytenfaktoren wirken hemmend auf die Blutgerinnung ein, wenn sie im Überschuss vorhanden sind	103
5. Aus den Thrombocythämie-Plättchen werden vermehrt Hemmkörper freigesetzt	112

	Seite
6. Es besteht ein Mangel an bestimmten Plasma- faktoren	114
c) Zusammenfassung der gerinnungsanalytischen Befunde bei Thrombocythämien	115
d) Die Gerinnungsstörungen bei den einzelnen klinischen Bildern	116
aa) Die essentiellen Thrombocythämien	117
bb) Die thrombocythämischen Polycythämien	118
cc) Die thrombocythämischen chronisch-myeloischen Leukämien	118
dd) Die splenopriven Thrombocythämien	119
IV. Der Serum-Kalium-Spiegel bei Thrombocythämien	120
V. Ätiologie und Pathogenese der Thrombocythämien	120
VI. Therapie der Thrombocythämien	127
E. Literaturverzeichnis	130

A. EINLEITUNG

Die Thrombocytenanomalien können quantitativer, qualitativer und quantitativ - qualitativer Art sein. Unter die qualitativen Störungen sind die verschiedenen Formen von Thrombopathien einzureihen, zu den quantitativen sind die Verminderungen und Vermehrungen der normalen Thrombocytenzahl zu rechnen, also die Thrombocytopenien und die Thrombocythämien.

Während die Thrombocytopenien - meist unter dem Namen Thrombopenien bekannt - eine recht häufige, gut erforschte Krankheitsgruppe darstellen, wurde den Thrombocythämien, die sehr selten sind, bisher weniger Aufmerksamkeit zuteil.

Vierzig Jahre sind es nun her, seit GUGLIELMO (71) die erste Thrombocythämie beschrieben hat. In den folgenden dreissig Jahren wurden vereinzelt neue Fälle beobachtet. Man registrierte Thrombocytenvermehrungen bis zu einer oder bis zu zwei Millionen, seltener bis zu fünf und sechs Millionen, die teilweise zu Blutungen, teilweise zu Thrombosen führten und paradoxerweise oft auch beide Symptome gleichzeitig zeigten. Zuweilen trat die Thrombocythämie als isolierte Erkrankung auf, oft war sie mit anderen hämatologischen Störungen, so mit einer Polycythämie oder mit einer myeloischen Leukämie vergesellschaftet. Manchmal entstand sie im Anschluss an eine Splenektomie. Die Ursache der Erkrankung, die Pathogenese der eindrucksvollen Symptomatik blieben ungeklärt.

In den letzten zehn Jahren jedoch wurden in Nordamerika und in Europa häufiger als in den drei vorangehenden Jahrzehnten Thrombocythämien beschrieben, die nun - dank der inzwischen erzielten Fortschritte in der Hämatologie und insbesondere in der Hämostaseologie - genauer untersucht werden konnten. So hat sich denn in der letzten Zeit eine Fülle interessanter Untersuchungsergebnisse angesammelt.

Es ergab sich nun die Notwendigkeit, die verwirrende Vielzahl der Befunde aus der in- und ausländischen Literatur zu sammeln und zu sichten und zu versuchen, zu einer Einteilung der verschiedenen klinischen Bilder zu kommen, und ferner alles erreichbare Wissen über die bei den Thrombocythämien vorkommenden Gerinnungsstörungen, über die Ätiologie der Erkrankung und über ihre Behandlungsmöglichkeiten zusammenzutragen und zu ordnen. Kurz: es stellte sich uns die Aufgabe, den heutigen Stand des Wissens über die Thrombocythämien darzustellen.

Wir konnten darüberhinaus in die Krankengeschichten von zwölf Thrombocythämie-Patienten, die in den letzten drei Jahren im hämostaseologischen Laboratorium der I. Medizinischen Universitätsklinik München durch Privatdozent Dr. R. MARX untersucht worden waren, Einblick nehmen und konnten durch weitere Untersuchungen an diesen Patienten die Ergebnisse der anderen Autoren nachprüfen.

Wir hoffen, dass unsere Arbeit, die einen Überblick über Klinik, Pathogenese und Therapie der Thrombocythämien geben soll, dazu dienen wird, die Weiterarbeit an den vielen noch ungelösten Problemen zu erleichtern.

B. VORBEMERKUNGEN

I. DIE PHYSIOLOGIE DER THROMBOCYTEN

Die kleinsten zellulären Elemente des Blutes, die Thrombocyten, erscheinen im strömenden Blute als durchschnittlich 2, 0 bis 2, 5 μ grosse rundliche Plättchen. Im Ausstrich unterscheidet man eine zentrale azurophile Granulaanhäufung (Granulomer) und einen ungranulierten schmalen Plasmahof (Hyalomer). Wie WRIGHT 1906 gezeigt hatte, entstehen die Thrombocyten aus dem Protoplasma der Megakaryocyten. Die Plättchenproduktion wird durch verschiedene humorale und nervöse Regulationsmechanismen gesteuert.

Den Thrombocyten kommen bei der Blutstillung wesentlichen Aufgaben zu. Bei einer Gefässverletzung sammeln sie sich am Orte der Blutung, haften vermöge ihrer sog. Adhäsivität an der alterierten Gefässwand und verkleben auch schliesslich untereinander.

Die während der Blutgerinnungsvorgänge in bewegtem Blut an den Thrombocyten auftretenden morphologischen Veränderungen werden unter dem Begriff der "viskösen Metamorphose" (EBERTH und SCHIMMELBUSCH, 1886) zusammengefasst. Als früheste morphologische Alteration lässt sich eine Volumenzunahme der Thrombocyten nachweisen, die zur Bläschenbildung des Plättchenleibes führt. Schliesslich rücken die Thrombocyten immer dichter und zahlreicher zusammen, verlieren ihre Individualität und verschmelzen zu einer weisslichen körnigen Masse - es entsteht der Plättchenthrombus, wobei es zur Abscheidung von Fibrinadeln kommt, die das Agglomerat igelartig durchsetzen.

Während der viskösen Metamorphose werden von den Thrombocyten verschiedene Substanzen abgegeben, die einmal die Gefässfunktionen und zum anderen den Gerinnungsvorgang beeinflussen. Unter den gefässwirksamen Substanzen finden sich noch nicht genau identifizierte vasokonstriktorische Wirkstoffe und das gefässerweiternde Histamin, das seinerseits auch eine agglomerierende Wirkung auf die Thrombocyten ausübt. Die den Gerinnungsvorgang beeinflussenden Thrombocytenfaktoren greifen sowohl in die Vorphase als auch in alle vier weiteren Phasen der Gerinnung ein. Sie sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Übersicht über die gerinnungsaktiven Thrombocytenfaktoren

Thrombocytenfaktor 3

Plättchenfaktor der Thrombokinese, bewirkt zusammen mit den Plasmafaktoren VIII, IX, X, PTA, Hageman-Faktor (u. PPA) die Plasma-thrombokinesebildung

Vorphase

Thrombokinesebildung

Thrombocytenfaktor 1

Prothrombinaccelerator, beschleunigt die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, vielleicht mit dem Plasmafaktor V identisch

I. Phase

Thrombibildung

Thrombocytenfaktor 2

Thrombinaccelerator, beschleunigt die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen

II. Phase

Fibrinbildung

Thrombocytenfaktor 4

Antiheparinfaktor, neutralisiert die Wirkung des Heparins

Retraktozym

wirkt retraktionsauslösend

III. Phase

Retraktion

Thrombocytenantifibrinolyse

neutralisiert das Fibrinolyse

IV. Phase

Fibrinolyse

Neben diesen Faktoren, die vorwiegend fördernd auf den Gerinnungsvorgang einwirken, konnte R. JÜRGENS (96) mithilfe der Ultrazentrifuge auch einen gerinnungshemmenden Faktor in den Plättchen nachweisen.

II. DIE BESTIMMUNG DER THROMBOCYTENZAHL

Zur Bestimmung der Plättchenzahl im Blute wurde eine relativ grosse Zahl verschiedener Methoden angegeben. MEISTER (147) zählte 1941 61 verschiedene Zählverfahren. Diese Zahl wurde in den letzten Jahren durch eine Reihe neuer Verfahren noch vermehrt. Nun ist es jedoch keineswegs gleichgültig, nach welcher Methode man die Zählung der Blutplättchen vornimmt, da die Ergebnisse von Methode zu Methode mehr oder minder stark variieren. So erzielt man, um nur ein Beispiel zu nennen, mit dem Zählverfahren nach HOFFMANN - FLÖSSNER Normalwerte von 900 000 Plättchen im Kubikmillimeter Blut, eine Zahl, die als stark pathologisch gewertet würde, wäre die Zählung nach einer anderen Methode, z. B. nach FONIO vorgenommen worden, da die Normalwerte für die Methode nach FONIO zwischen 200 000 und 350 000 pro mm^3 liegen. Es muss also, ehe man definieren kann, was eine Thrombocytose oder eine Thrombocythämie ist, festgelegt werden, welches die normale Thrombocytenzahl ist, und

ferner mit welchen Methoden sich diese Zahl ermitteln lässt.

Da sich die Ansicht inzwischen allgemein durchgesetzt hat, dass die tatsächlichen normalen Thrombocytenzahlen zwischen 200 000 und 300 000 Plättchen pro mm^3 zu suchen sind, werden heute auf der ganzen Welt vorwiegend solche Methoden angewandt, deren Normalwerte in diesem genannten Zahlenbereich liegen.

In Deutschland sind heute vor allem zwei Methoden im Gebrauch. Die eine Methode ist die nach FONIO, bei der das Blut ausgestrichen und angefärbt wird und die Zahl der Thrombocyten unter 1000 Erythrocyten bestimmt wird. Die andere Methode wurde von FEISSLY und LÜDIN angegeben. Hier erfolgt die Zählung der ungefärbten Plättchen nach vorheriger Hämolysierung der Erythrocyten im Phasenkontrastmikroskop. Diese Methode ist einfach und durch eine geringe Fehlerbreite ausgezeichnet. Zur Bestimmung der Plättchenzahl bei unseren 11 Patienten wurde diese Methode in der Modifikation von DERLATH (43) (Labor Dr. R. MARX, München) benutzt. Die Normalwerte liegen für das Verfahren nach FONIO zwischen 200 000 und 350 000 pro mm^3 , für das Verfahren nach FEISSLY-LÜDIN-DERLATH zwischen 150 000 bis 220 000 pro mm^3 .

Bei denjenigen Zählmethoden, welche die ausserordentlich hohen Thrombocytenzahlen ergeben, werden offensichtlich Zerfallsformen der Plättchen mitgezählt (HITTMAYER (86)). Es genügen schon geringe Änderungen des Elektrolytgehaltes, der aktuellen Reaktion, des Eiweissgehaltes usw. der umgebenden Flüssigkeit, um die Plättchen zum Zerfall zu bringen. Im Leichenblut fand man erhebliche Plättchenvermehrungen, die durch den postmortal einsetzenden Plättchenverfall hervorgerufen waren (RUDNEW-SCHURPE (176)).

Verwendet man gerinnungsgehemmtes Blut (z. B. bei der Methode nach FEISSLY-LÜDIN-DERLATH), so muss man darauf achten, dass die Zählung sofort erfolgt, weil die Thrombocyten aufgrund ihrer Adhäsivität an der Glaswand der Rekorde Spitze kleben bleiben. Nach 24 Stunden hat sich auf diese Weise die Thrombocytenzahl bereits um etwa 50 % vermindert (FIRJAHN-ANDERSCH (60)).

III. PHYSIOLOGISCHE SCHWANKUNGEN DER THROMBOCYTENZAHL

Wie die Zahl der Leukocyten so ist auch die Zahl der zirkulierenden Thrombocyten unter physiologischen Bedingungen gewissen Schwankungen unterworfen. Die Zahlen wechseln zum Teil innerhalb von Stunden, was meistens auf Speicherungs- und Entspeicherungsvorgängen, seltener auf einer verstärkten oder abgeschwächten Plättchenproduktion beruht. Als Thrombocytenreservoirs kommen die Milz und die Lunge in Frage (BIERMAN und MA (21)).

Die Thrombocytenzahlen verhalten sich im wesentlichen gleichsinnig wie die der Leukocyten. So soll der Vagus die Plättchen in den Reservoirs zurückhalten, während der Sympathicus eine Thrombocytose herbeiführt. Nachmittags erreichen die Thrombocytenzahlen ihr Maximum, nachts ihr Minimum. Parallel

damit gehen Veränderungen der Retraktionszeit. Nachmittags ist die Retraktionszeit kürzer als nachts (MATIS und GROSS (149)).

Nachgewiesen ist auch der Einfluss körperlicher Arbeit auf die Thrombocytenzahl. PAULSEN (164) sah nach schwerster körperlicher Arbeit eine Steigerung der Thrombocytenwerte um durchschnittlich 23 %, maximal um 43 %. WACHOLDER und MA (203) beobachteten bei körperlicher Arbeit einen Anstieg der Plättchenzahlen um durchschnittlich 33 %. Gleichzeitig nahm in den meisten Fällen auch die Haftneigung der Plättchen zu. Dagegen scheint der emotionelle Stress keine Erhöhung der Plättchenzahlen zur Folge zu haben, wie DREYFUSS (48) an 36 Studenten, die vor dem medizinischen Abschlussexamen standen, zeigte.

Ferner unterliegen die Plättchenzahlen hormonellen Einflüssen. Adrenalin führt durch Kontraktion der Milz, "der kontraktiven Plättchenvorratskammer", zur Plättchenausschwemmung. Nach Milzexstirpation bleibt die Adrenalinthrombocytose aus. Die Thrombocytenzählung nach Adrenalininjektion wurde von FREY (67) als Test in die Diagnostik eingeführt.

Auch ACTH führt zur Thrombocytose (KOLLER und ZOLLIKOFER (106), STEINER u. HEDINGER (194)). Bei Morbus Addison bleibt die Wirkung aus. Ausserdem werden während des Sexualzyklus Veränderungen der Plättchenzahl beobachtet. Mit Beginn der Menses wird ein Tiefpunkt erreicht, der manchmal bis zu $1/2$ bis $1/3$ des Ausgangswertes herabsinkt. Dann folgt ein Anstieg, der im Intermenstruum seinen Höhepunkt hat (LEE und ERICKSON (118), zitiert nach HEILMEYER (79)). Experimentell gelingt es, durch Ausschaltung der Sexualdrüsen langdauernde Plättchenabnahmen zu erzeugen und durch Injektion von Sexualhormonen wieder zu beheben (BANKOW, zitiert nach HEILMEYER (79)).

Im Hochgebirge steigen nicht nur die Erythrocyten- sondern auch die Thrombocytenzahlen. Der gleiche Effekt lässt sich durch Luftverdünnung oder im Erstickungsversuch erzielen.

C. VORÜBERGEHENDE MÄSSIGE ERHÖHUNGEN DER THROMBOCYTENZAHL- T H R O M B O C Y T O S E N

Analog den Begriffen Leukocytose und Leukämie verstehen wir unter einer Thrombocytose eine mässige Erhöhung der Thrombocytenzahl, die zumeist zeitlich begrenzt und dadurch ausgezeichnet ist, dass sie als reaktives, rückbildungsfähiges Geschehen verschiedene Infektionskrankheiten, körperliche Überanstrengungen, akute Blutverluste und andere krankhafte Zustände begleitet, worauf weiter unten noch näher eingegangen wird. Demgegenüber stellt die Thrombocythämie eine excessive Erhöhung der Thrombocytenzahl dar. Sie ist nicht vorübergehender sondern persistierender Natur. Ihre Ursachen sind noch ungeklärt.

Die Thrombocytosen und Thrombocythämien sind vergleichsweise geringeren Ausmasses als die Leukocytosen und Leukämien. Steigerungen auf das Fünffache der Normalzahl werden bei den Leukocytosen nicht selten beobachtet. Eine gleiche Erhöhung der Thrombocytenzahl, also auf 1,0 bis 1,5 Millionen kommt im Rahmen einer Thrombocytose nur ausnahmsweise vor. Derartig starke Thrombocytenerhöhungen werden vorwiegend bei den Thrombocythämien beobachtet.

Über eine Reihe von Thrombocytosen, wie sie unter physiologischen Bedingungen vorkommen können, wurde im letzten Kapitel schon berichtet. Hier soll von den Thrombocytosen die Rede sein, die im Gefolge von Erkrankungen auftreten.

Vor allem sind hier die Infektionskrankheiten zu nennen, die oft von sehr erheblichen Veränderungen der Plättchenzahlen begleitet werden. FREY (66) beobachtete im Verlauf von Infektionskrankheiten Schwankungen zwischen 5 000 und 1,5 Millionen Thrombocyten. Thrombocytosen findet man oft im Prodromalstadium von Infekten. Während des Fiebers und der akuten Krankheitserscheinungen sinken die Thrombocytenzahlen oft unter die Norm, um nach dem Temperaturabfall wieder anzusteigen und weit bis in die Rekonvalenssenz hoch zu bleiben. Während der thrombopenischen Phase finden sich die Plättchen in Leber und Milz angehäuft. Anders als bei den akuten Infekten ist bei subakuten und chronischen Infekten die Thrombocytenproduktion nicht so stark vermehrt, häufig ist sie sogar geringer als normal.

AKKEREN (2) hat bei rheumatischen Affektionen im Kindesalter die Plättchenzahlen untersucht. Er sah bei der akuten Polyarthrits kurzdauernde Steigerungen bis zu 900 000 pro mm³. Bei schwerer Herzbeteiligung wurden relativ hohe Werte erreicht, die lange anhielten. Ein Fall, bei dem sich später ein Morbus Still entwickelte, zeigte bis zu 1 Mill. Thrombocyten.

Bei akuter diffuser Glomerulonephritis sind die Plättchen mehr oder minder stark vermindert. Mit dem Rückgang der Symptome tritt oft schlagartig eine Vermehrung bis zu 600 000 auf, wobei auffallend viele Riesenplättchen beobachtet werden (DÖNNECKE (44)).

INDEN (90) hat bei 20 Beri-Beri-Kranken Thrombocytosen mit Vermehrung der Megakaryocyten im Sternalmark gefunden. Weiterhin wurden bei hypochromen Anämien, Dermatosen und verschiedenen chirurgischen Erkrankungen Thrombocytosen beobachtet (TOCANTINS (199)). Bei Magen- und Duodenalgeschwüren zeigt sich gleichfalls eine Neigung zur Thrombocytose (YABE (211)). Eitrige Infektionen gehen oft mit einer Erhöhung der Thrombocytenzahlen einher, bei den schwersten Fällen jedoch kommt es zur Thrombopenie. Die Thrombocyten steigen für gewöhnlich nach Geburten (DAWBARN (42)), nach schweren Verletzungen, Frakturen (WILINSKY (207)), Operationen, besonders nach Splenektomien. Hierbei kommt es zu einem krisenhaften Anstieg der Plättchenzahlen, der zwischen dem 3. und 11. Tag seinen Höhepunkt erreicht, um dann allmählich wieder zur Norm abzufallen. Weitere Einzelheiten folgen bei der Besprechung der splenopriven Thrombocythämien.

Bei der Genese der postoperativ auftretenden Thrombosen, die nach Splenektomien übrigens häufiger als nach anderen Operationen vorkommen, ist die Vermehrung der Thrombocytenzahl neben anderen Faktoren eine wichtige Teilursache.

Nach grösseren Blutverlusten wird in der Regel eine starke Erhöhung der Plättchenzahl festgestellt - sog. posthämorrhagische Thrombocytose. YAMAMOTO (212) hat Kaninchen Serum von Patienten, die eine starke akute Hämorrhagie hinter sich hatten, injiziert und bei diesen Tieren einen leichten Anstieg der Plättchenzahlen beobachtet. Auf diesen Befund wird bei der Besprechung der Pathogenese der Thrombocythämien noch näher eingegangen werden.

Über drei interessante Fälle von sekundärer Thrombocytenvermehrung berichtet LEITNER (121).

Der erste Fall betrifft einen 45jährigen Mann, bei dem ein in den Knochen metastasierendes Bronchial-Carcinom gefunden worden war. Häufig wird bei Carcinomen über eine Thrombopenie mit hämorrhagischer Diathese berichtet. Bei diesem Patienten wurden jedoch 768 000 Thrombocyten festgestellt. Zeigte das Sternalpunktat eine fast normale Zusammensetzung ohne Tumorzellen und Megakaryocytenvermehrung, so fanden sich jedoch solche Veränderungen im Trochanterpunktat. Die Thrombocytenvermehrung ging also offensichtlich nicht auf eine generalisierte Beteiligung des ganzen Knochenmarkes zurück, sondern war das Ergebnis einer umschriebenen Aktivität des thrombopoetischen Apparates an den Stellen, wo es zu metastatischen Absiedlungen des Bronchial-Carcinoms gekommen war.

Der zweite Fall ist ein 26jähriger Mann mit einem Mrobus Besnier-Boeck-Schaumann, bei dem 875 000 Thrombocyten gezählt wurden. Im Sternalpunktat fand man eine erhebliche Riesenzellenvermehrung auf 11,3 % (normal 2 %) Blutungs- und Gerinnungszeit waren normal. Es wurden die klinischen Zeichen einer Milzvenenthrombose beobachtet. Nach Ausheilung des M. Boeck gingen die Thrombocytenzahlen auf normale Werte zurück.

Als dritten Fall schliesslich beschrieb LEITNER eine Thrombocytose bei einer vermutlich auf Überfunktion der Nebennierenrinde beruhenden Erkrankung mit endokriner Fettsucht, Spondylitis, Osteosklerose der Oberschenkel und Hypertension. Bei 4, 6 Mill. Erythrocyten betrug der Hämoglobinwert (= Hb) 94 %. Leukocyten 10 700. 5 % Eosinophile, 75 % Segmentkernige, 13 % Lymphocyten, 9 % Monocyten. Die Thrombocyten waren auf 610 000 vermehrt. Im Sternalpunktat deutliche Megakarocytenvermehrung auf 5,3 % bei leichter Hypoplasie der Erythropoese und Linksverschiebung der Granulopoese.

Das Auftreten einer Agranulocytose mit einer Thrombocytose bei einer 50jährigen Frau beschrieb KOPASZ (10). Normalerweise findet man bei der Agranulocytose eine Thrombopenie. Bei dem mitgeteilten Fall jedoch bestand neben dem typischen Bild einer Agranulocytose eine Thrombocytenvermehrung bis auf 1 598 000, mit zum Teil morphologischen Veränderungen an den Plättchen. Nach der Genesung wurde die Patientin noch monatelang nachbeobachtet, wobei die Thrombocytenzahl und das übrige Blutbild - von einer geringen Anämie abgesehen - normal blieben.

D. PERSISTIERENDE EXCESSIVE ERHÖHUNGEN DER THROMBOCYTENZAHL- T H R O M B O C Y T H Ä M I E N

I. DEFINITION UND EINTEILUNG DER THROMBOCYTHÄMIEN

Thrombocythämien sind persistierende excessive Erhöhungen der Thrombocytenzahl. Diese Definition gilt es näher zu erläutern. Die Thrombocythämien sind persistierend im Gegensatz zu den Thrombocytosen, die sich nach Ausheilung des zugrunde liegenden Krankheitsprozesses wieder zurückbilden. Bei den Thrombocythämien hat man spontane Rückbildungen bis jetzt nur dort beobachtet, wo die Thrombocythämien in Hämoblastosen der weissen Blutbildung übergingen. Die Thrombocythämien sind excessive Erhöhungen der Thrombocytenzahl im Gegensatz zu den Thrombocytosen, wo die Plättchenzahlen für gewöhnlich nur bis zum Zweifachen oder Dreifachen der Norm ansteigen. Thrombocythämien beginnen in der Regel bei Thrombocytenzahlen, die über 1 Million pro mm³ liegen.

Weitere Charakteristika der Thrombocythämien sind in dem häufig beobachteten Auftreten von unreifen und pathologisch geformten Plättchen sowie von vereinzelt Knochenmarksriesenzellen im strömenden Blute gegeben. Bei den Thrombocythämien wird ferner eine Hyperplasie des Megakaryocytenapparates im Knochenmark (dieser Befund trifft auch auf die Thrombocytosen zu) und in vielen Fällen auch in extramedullären Blutbildungsherden beobachtet. Thrombocythämien sind häufig mit Hämoblastosen der beiden anderen Marksysteme vergesellschaftet. Und schliesslich sind die Thrombocythämien durch ihre klinischen Hauptsymptome - Thrombosen und Blutungen - eindrucksvoll gekennzeichnet.

Finden sich zahlreiche Stammzellen der Thrombopoese im strömenden Blute, so spricht man von einer Megakaryocythämie. Diese Störung, die entweder im Verein mit Veränderungen der Leukopoese oder kombiniert mit einer Hämoblastose der roten Reihe vorkommt und regelmässig Zeichen der Zellatypie erkennen lässt, kann mit der unreifzelligen akuten Leukämie verglichen werden.

Die persistierende excessive Erhöhung der Thrombocytenzahl, die Thrombocythämie, ist keine selbständige Krankheit sondern ein Symptom. Die klinischen Bilder, die mit einer Thrombocythämie einhergehen, sind vielfältig. Es erscheint daher angebracht, die Thrombocythämien in verschiedenen Gruppen einzuteilen. Hierfür bieten sich vor allem zwei Kriterien an. Einmal ist es die Tatsache, dass die Thrombocythämie entweder alleine oder zusammen mit Störungen der beiden anderen Marksysteme auftritt, und zum anderen sind es die klinischen Hauptsymptome - Thrombosen und Hämorrhagien -, die alleine aber auch gemeinsam vorkommen können.

Was nun den ersten Punkt anlangt, so ist zu bemerken, dass die Thrombocythämien nicht nur oft mit Störungen der Granulo- oder der Erythropoese einhergehen, sondern dass auch Störungen aller drei Systeme gleichzeitig vorhanden sein können, wobei die Sache dadurch kompliziert wird, dass zuweilen reifzellige, halbreifzellige und unreifzellige Blastosen aller drei Systeme in verschiedener Mischung miteinander kombiniert sind. Unter Berücksichtigung der bisher mitgeteil-

ten Fälle haben wir versucht, die Thrombocythämien und Megakaryocythämien dergestalt einzuteilen, wie es die Tabelle 1 zeigt.

Als wichtigste Thrombocythämie-Formen sind anzusehen:

1. die essentielle oder idiopathische oder primäre Thrombocythämie
2. die thrombocythämische Polycythämie
3. die thrombocythämische chronisch-myeloische Leukämie.

Von den essentiellen Thrombocythämien, deren Genese unbekannt ist, sind jene Formen zu trennen, die sich nach Ausfall der Milzfunktion entwickeln und die von uns "splenoprive Thrombocythämien" genannt werden. Sie sind als vierte wichtige Form den drei genannten anzugliedern.

Jede einzelne Form kann nun entsprechend den klinischen Hauptsymptomen in drei Untergruppen eingeteilt werden, und zwar in

1. eine monothrombophile
2. eine monohämorrhagophile und
3. eine thrombophile und hämorrhagische Gruppe.

Diesen drei Gruppen ist noch als vierte diejenige anzufügen, bei der weder Blutungen noch Thrombosen auftreten: die symptomlose Thrombocythämie. Eine Thrombocythämie, die über längere Zeit völlig symptomlos blieb, wurde bis jetzt allerdings unseres Wissens noch nicht beschrieben.

II. DIE KLINISCHEN BILDER

a) Die sog. essentiellen oder idiopathischen oder primären Thrombocythämien

Essentielle oder idiopathische oder primäre Thrombocythämien sind Thrombocythämien, die nicht mit Hämoblastosen der beiden anderen Marksysteme vergesellschaftet sind und keinen der Thrombocytensteigerung zugrunde liegenden pathologischen Prozess (z. B. die Herausnahme der Milz) erkennen lassen. Über die Ursache der essentiellen Thrombocythämien soll damit nichts ausgesagt sein. Hier soll nur festgehalten werden, dass die Zuordnung einer Thrombocytenvermehrung zu den essentiellen Thrombocythämien nur eine vorläufige sein kann, bis wir diagnostische Mittel in der Hand haben, um die Thrombocythämien nach ihrer Pathogenese genauer zu differenzieren, als das jetzt möglich ist. In einigen der nachfolgend aufgeführten Fälle besteht beispielsweise der Verdacht, dass die Milzfunktion herabgesetzt ist (z. B. bei Arteriosklerose der Milz oder bei Splenomegalie nach Milzvenenthrombose). Wir haben jedoch keine Möglichkeiten, die humorale Aktivität der Milz irgendwie zu messen, und so müssen wir uns mit dem Verdacht zunächst zufrieden geben.

TABELLE 1 Einteilung der Thrombocythämien und Megakaryocythämien
- unter Berücksichtigung der bisher beschriebenen Fälle -

	Thrombopoese	Thrombopoese + Erythropoese	Thrombopoese + Granulopoese	Thrombopoese + Erythropoese + Granulopoese
Thrombocythämien	essentielle Thrombocythämie	thrombocythämische Polycythämie	thrombocythämische chronisch-myeloische Leukämie	"Panmyelose" (Polyglobulie + myeloische Leu- kämie + Throm- bocythämie)
Megakaryocythämien		akute Erythromega- karyocythämie	Megakaryocyten- leukämie a) akute b) chronische	Erythroleuko- megakaryocyth- ämie.

1955 erschien eine Arbeit von Mc CABE, BIRD und LAUGHLIN (130) mit dem bezeichnenden Titel "is primary hemorrhagic thrombocythemia a clinical myth?" Die Verfasser hatten eine primäre Thrombocythämie diagnostiziert, die nach kurzer Zeit in eine myeloische Leukämie mit normalen bis verminderten Thrombocytenzahlen überging. Nun begannen sie zu zweifeln, ob es überhaupt eine primäre Thrombocythämie gebe. Sie durchforschten die ihnen zugängliche Literatur und fanden, dass sich in keinem Falle das Vorliegen einer primären Thrombocythämie beweisen lasse. In Anbetracht der Tatsache, dass wir so wenig über die Pathogenese der Thrombocythämie wissen, kann die Diagnose "primäre Thrombocythämie" nur durch Ausschluss anderer Krankheitsprozesse gestellt werden. Jedoch gehen unseres Erachtens die Autoren zu weit, wenn sie die Existenz der primären Thrombocythämie überhaupt bezweifeln. Es ist nicht einzusehen, warum es neben einer primären Störung der Erythropoese, der Polycythaemia vera, nicht auch eine solche der Thrombopoese geben soll, nämlich die Thrombocythaemia vera sive essentialis sive idiopathica. Und schliesslich ist der Übergang einer primären Thrombocythämie in eine Leukämie nicht unbedingt ein Argument gegen das tatsächliche Vorliegen einer primären Thrombocythämie, denn es werden ja auch bei der Polycythaemia vera Übergänge in eine myeloische Leukämie gesehen.

Es gibt eine Reihe von Fällen, bei denen keine Anzeichen für das Vorliegen einer anderen Grundkrankheit gegeben sind und wo es ganz offensichtlich ist, dass - aus welcher Ursache auch immer - eine Störung der Thrombopoese allein vorliegt, und die darum, bis man mehr über die Pathogenese der Thrombocythämien weiss, als "essentielle Thrombocythämien" bezeichnet werden.

aa) Die monothrombophilen essentiellen Thrombocythämien

1938 beschrieben ROWLANDS und VAIZEY (174) den Fall eines 59jährigen Mannes, der seit über 20 Jahren unter wiederholten Magen-Darmbeschwerden mit Erbrechen, Diarrhoeen und Bauchschmerzen litt. Insgesamt wurden drei Laparatomien durchgeführt, um das Leiden zu klären, schliesslich wurde ein verdächtig aussehender Teil des Ileums reseziert, dessen histologische Untersuchung jedoch keinen pathologischen Befund erbrachte. Der Patient klagte ausserdem über Trockenheit im Munde, über eine Dysphagie und Atemnot bei körperlichen Anstrengungen. Ausserdem war er Allergiker. Fische und Eier produzierten bei ihm eine Urticaria. Die Untersuchung des Stuhls ergab einen hohen Prozentsatz von Fett. Zudem bestand eine Osteoporose. Die Erythrocyten betrugen bei einem Hb-Wert von nur 28 % 2,8 Mill., die Leukocyten lagen bei 8 600. Es fanden sich 1,2 Mill. Thrombocyten. Die Blutungszeit betrug 1 min, 40 sec.

Alle Symptome mit Ausnahme der Thrombocythämie passen in das Bild der Sprue oder idiopathischen Steatorrhoe, die aber meist mit einer Verminde-

rung der Thrombocytenzahl einhergeht. Natürlich wäre es möglich, dass der Patient unter zwei verschiedenen Krankheiten leidet, einmal unter einer Sprue und zum anderen unter einer Thrombocythämie. Die Autoren erwägen aber auch die Möglichkeit, die Grundkrankheit könne die Thrombocythämie sein, die multiple Attacken mesenterialer Thrombosen zur Folge hätte. Die anderen Symptome wären dann als Folge der daraus resultierenden Resorptionsstörung anzusehen.

Blutungen kamen bei dem Patienten niemals vor ausser solchen, die durch Hämorrhoiden bedingt waren. Ferner berichtete der Patient über rezidivierende Attacken an Händen und Füßen, wobei ein Kribbeln, Nadelstechen und Taubheitsgefühl auftrat und es zuweilen auch zu Krämpfen kam.

Einige Autoren verwechseln mit der Thrombocythämie die "essentielle Thrombophilie" - einen Krankheitsbegriff, der 1937 von NYGAARD und BROWN (158) geprägt wurde. Diese Autoren beschrieben 5 Fälle und definierten von diesen ausgehend die essentielle Thrombophilie als eine Krankheit, die ohne Vorliegen einer anderen Grundkrankheit zu arteriellen und venösen Thrombosen in den Gefässen der Extremitäten, des Gehirns, der Niere, der Lunge, Milz und Herzkranzgefässe führt. Die Thrombosen sind durch eine fehlende oder ganz gering ausgeprägte Reaktion der Gefässwände gekennzeichnet. Es besteht eine Neigung zu spontanen Remissionen und zu Recidiven. Mit einem von NYGAARD entwickelten speziellen Test, der auf dem Prinzip des Howell-Tests beruht, wurde eine Hypercoagulabilität des Plasmas nachgewiesen. Zwei Fälle zeigten eine erhebliche Erhöhung der Globulin-Fibrinogen-Fraktion der Plasmaproteine. Die Thrombocytenzahlen verhielten sich ganz unterschiedlich. Fall 1: 280 000 bis 875 000 Thrombocyten, Fall 2: normale Plättchenzahl, Fall 3: 2 840 000 Thrombocyten, Fall 4: 380 000 bis 415 000 Thrombocyten, Fall 5: keine Angaben für die Thrombocytenzahl. Es kann mithin nur der Fall 3 als Thrombocythämie angesehen werden.

NYGAARD und BROWN haben vom Symptom der rezidivierenden Thrombosen ausgehend Krankheitsbilder zusammengefasst, die unseres Erachtens nicht zusammengehören. Die Thrombophilie ist keine selbständige Krankheit sondern ein Symptom, das durch verschiedene Ursachen hervorgerufen werden kann, eine davon ist die Thrombocythämie. Trotz der offensichtlichen Unzulänglichkeit des Begriffs "essentielle Thrombophilie" haben EPSTEIN und RICHTER (53) 1948 und MONTO und MA (151) 1952 je einen weiteren Fall von "essentieller Thrombophilie" gefunden.

Was den oben erwähnten Fall 3 von NYGAARD und BROWN (158) anlangt, so handelte es sich um einen 47jährigen Mann, der ein starker Raucher war. Zunächst verspürte er eine zunehmende Müdigkeit in den Beinen, später wurden die Zehen rot, brannten und schmerzten. Dann traten starke Bauchschmerzen auf, angeblich handelte es sich um eine akute Pankreatitis. Der Patient wurde operiert und in guter Verfassung entlassen. Die Krankheitserscheinungen an den Zehen entwickelten sich weiter. Die linke 4. und die

rechte 5. Zehe kamen in einen prägangränösen Zustand. Man riet ihm zur Operation, die der Patient jedoch ablehnte. Es wurde so dann unter physikalischer und medikamentöser Behandlung eine Besserung erzielt. Bei der letzten Nachfrage ging es dem Patienten gut, er arbeitete.

Die Thrombocyten waren mit 2,48 Mill. stark vermehrt. Der Plasma-Coagulabilitätsindex nach NYGAARD betrug 1,5 (normal 1,0). Das Blutbild war im übrigen unauffällig: Hb 15,2 g%, Erythrocyten 4,3 Mill., Leukocyten 17 800 bei im wesentlichen normalem Differentialblutbild. Es waren keine klinischen Anzeichen für eine Arteriosklerose vorhanden.

Für die Genese der akuten Pankreatitis erwägen die Verfasser die Möglichkeit, dass es bei einer Milzvenen- oder arterienthrombose zu einer Mitbeteiligung der Pankreasgefäße gekommen sein könnte, wodurch über einen Blutmangel im Pankreas die Symptomatik einer akuten Pankreatitis ausgelöst wurde.

Während bei der von EPSTEIN und RICHTER (53) beschriebenen "essentiellen Thrombophilie" die Plättchen nicht gezählt worden waren, geben MONTTO und MA (151) für ihren Fall 906 000 an. Es war ein 65jähriger Mann, bei dem Schmerzen in den Füßen, ein taubes Gefühl und Bleichwerden des rechten Fussrückens auftrat. Der Puls der A. dorsalis pedis war beidseitig geschwunden. Durch den Fluoreszenztest wurde eine zirkulatorische Insuffizienz des rechten Beins vom Knie abwärts nachgewiesen. Es fanden sich 4,5 Millionen Erythrocyten bei einem Hb von 12,7 g%, 38 900 Leukocyten mit 90 % Neutrophilen.

Plötzlich verspürte der Patient einen starken Schmerz in der linken Thoraxhälfte. Man diagnostizierte einen Lungeninfarkt und leitete eine Antikoagulantientherapie mit Heparin ein. Ein grosses Hämatom, das sich in der Schultergegend entwickelte, zwang bald zum Abbruch der Heparinbehandlung. Die Gangrän des rechten Fusses schritt fort.

Gerinnungsanalyse: Duke 4 1/2 min., Lee-White 8 min., Prothrombinzeit normal, Fibrinogen mit 0,56 g% vermehrt, desgleichen die Globulinfraktion mit 3,46 g%, Retraktion normal, Tourniquet-Test negativ. Thrombocyten 906 000, mit Riesenformen.

Nach einem weiteren Lungeninfarkt wurde die Heparintherapie wieder aufgenommen. Am rechten Fuss wurde wegen der fortgeschrittenen Gangrän eine Transmetatarsal-Amputation ausgeführt. Drei Tage später verstarb der Patient unter plötzlich auftretenden starken Schmerzen im Thorax und akuter Dyspnoe.

Bei der Sektion fand man arterielle Thrombosen und trockene Gangrän an beiden Füßen, multiple Lungenembolien mit alten Infarkten in beiden Lungen, eine massive frische Lungenembolie unbekannter Herkunft, ferner eine Knochenmarkshyperplasie mit besonderer Vermehrung der Megakaryocyten, Stauungsmilz mit Bindegewebsvermehrung und mässiger Arteriosklerose. Die Wände der Gefäße, in denen sich Thrombosen fanden, waren von normaler Beschaffenheit und boten keinen Anhalt für eine Thrombophlebitis.

1954 teilten SCHÜPBACH und HERRMANN (181) zwei Fälle von wahrscheinlich essentieller Thrombocythämie mit. Der Fall 2 war monothrombophil. Bei dem 45jährigen Patienten, bei dem ein hepatolienales Syndrom und Zirkulationsstörungen an den Zehen bestanden, entwickelte sich langsam eine spastische Hemiplegie mit Aphasie. Die Arteriographie zeigte den Verschluss der linken A. cerebri media.

Das Blutbild war mit 4, 6 bis 5, 8 Mill. Erythrocyten und einem Hb zwischen 83 und 111 % und einer Leukocytose von 14 000 bzw. 27 000 an der Grenze einer Polycythämie. Die Thrombocyten lagen zwischen 440 000 und 1, 65 Mill. und wiesen keinerlei morphologische Atypien auf. Sternalpunktionen ergaben immer wieder eine auffallende Megakaryocytenvermehrung. Aus dem Ergebnis der Milzpunktion und Milzprobeexcision schöpfte man den Verdacht auf eine Milzvenenthrombose. Blutungs- und Gerinnungszeit waren manchmal normal, manchmal deutlich verkürzt. Der Patient verstarb in einem auswärtigen Krankenhaus und wurde nicht sezziert.

Gleichfalls cerebrale Symptome bot der Patient von FINE OLIVARIUS (58). Der 58 Jahre alte Mann verspürte plötzlich Schmerzen im epigastrischen Raume. Die Röntgenuntersuchung ergab eine Irritation am Bulbus duodeni. In der Klinik trat dann plötzlich eine Schwäche und Gefühllosigkeit im rechten Arme auf, die einige Minuten dauerte. Ähnliche Anfälle wiederholten sich in Abständen von Tagen, manchmal auch mehrmalig am Tage. Eines Tages kam es plötzlich zur Anästhesie der rechten Körperhälfte, zum Herabhängen des rechten Mundwinkels und zu einer Schwäche des rechten Armes. Innerhalb von fünf Minuten bildeten sich alle Symptome vollständig zurück. In Verbindung mit ähnlichen Erscheinungen trat auch einmal eine minuten-dauernde Blindheit des linken Auges auf. Jedoch kam es niemals - im Gegensatz zu unserem Patienten Franz R. - zu Anfällen, Schwindel oder Bewusstseinsverlust. Der Babinski war rechts positiv, das Elektroencephalogramm normal.

Blutbefunde: Erythrocyten 3, 5 Mill. bis 3, 7 Millionen, Hb 66 - 74 %, Leukocyten 12 600 bis 17 000, Differentialblutbild normal, Thrombocyten 1, 3 bis 4, 3 Millionen. Blutungszeit 2 min., Gerinnungszeit 2 1/2 min.. Im Sternalpunktat waren reichlich Plättchen und Megakaryocyten.

Für 14 Tage wurde eine Behandlung mit Antikoagulantien betrieben, dann entliess man den Patienten in gutem Zustand nach Hause. Eine Woche später traten Paraesthesien in den 4 ulnaren Fingern rechts auf und für wenige Minuten eine Facialisparesie. Der Babinski rechts war positiv, ausserdem fand sich ein gekreuzter Adduktorenreflex.

Die Blutuntersuchungen, die jetzt angestellt wurden, hatten folgendes Ergebnis: Hb 39 - 43 %, Leukocyten 10 080 bis 15 000. (49 % Neutrophile, 12 % unreife Leukocyten, 35 % Lymphocyten, 4 % Monocyten), Thrombocyten 80 840 bis 392 700, Blutungszeit 4 min., Gerinnungszeit 2 min., Prothrombinzeit normal. Das Sternalpunktat war extrem zellarm. Im Milzpunktat viele Stammzellen.

Es wurde die Diagnose "beginnende Stammzellenleukämie" gestellt. Die Krankheit schritt nun schnell fort und brachte dem Patienten nach vier Monaten den Tod. Es handelte sich mithin bei diesem Manne um den Übergang einer primären Thrombocythämie in eine akute Leukämie, wobei die Thrombocyten bis zur Norm und darunter absanken.

Diesen monothrombophilen essentiellen Thrombocythämien aus der Literatur fügen wir zwei Fälle aus der Ambulanz des Hämostaseologischen Labors (Priv. Doz. Dr. R. MARX) der I. Medizinischen Universitätsklinik München an.

1) Thea F.

Der Vater der jetzt 55jährigen Patientin litt unter rezidivierenden Venenthrombosen und -entzündungen und wurde deswegen einmal am Bein operiert. Er starb mit 73 Jahren an einem Magen-Carcinom. In der näheren und weiteren Verwandtschaft der Patientin wurde sonst keine Neigung zu Blutungen oder Thrombosen beobachtet.

Die Patientin brachte die üblichen Kinderkrankheiten und in ihrer Jugend Appendektomie und Tonsillektomie hinter sich. In ihrem ersten Wochenbett - sie war damals 34 Jahre alt - traten zum ersten Male Thrombosen auf, und zwar in beiden Beinen, die bis zur Hüfte hinauf scharlachrot verfärbt und geschwollen waren. Angeblich hat sie im Verlauf dieser Thrombosen sieben Embolien erlitten, davon drei Lungenembolien und, wie sie sagt, vier Herzembolien. Genauere Angaben kann sie nicht mehr machen. Jedenfalls sei im weiteren Verlauf eine bedrohliche Herzschwäche und eine Rippenfellentzündung aufgetreten. Nach vierteljährigem Krankenlager war sie wiederhergestellt und blieb in den darauffolgenden Jahren zunächst von weiteren Thrombosen verschont. Auch die nächste Schwangerschaft, die Geburt und das Wochenbett vergingen ohne Komplikationen.

Nun liess sie sich im Jahre 1942 von ihrem Hausarzt "zur Stärkung" Traubenzucker, den sie sich aus dem Ausland hatte kommen lassen, in eine Armvene injizieren. Kurz nach dieser Injektion traten plötzlich Schmerzen im Beine auf, die später krampfartigen Charakter annahmen. Das Bein war stark angeschwollen, jedoch nicht gerötet. In der Tiefe konnte man, so berichtet sie, grössere Knoten tasten. Embolien traten nicht auf, doch musste die Patientin wiederum ein Vierteljahr im Krankenhaus bleiben.

Zwei Jahre später entwickelte sich an einer Stelle am Bein, wo sie sich kurz zuvor gestossen hatte, wieder eine Thrombose. Und so ging es nun fort: Im Abstand von etwa zwei Jahren wiederholten sich die Thrombosen in den Beinen, die teils leichter, teils schwerer verliefen, jedoch keine Embolien zur Folge hatten, was vielleicht auch darauf zurückzuführen ist, dass die Patientin nun schon nach den ersten Anzeichen strenge Bettruhe einhielt, bis alle Erscheinungen abgeklungen waren. Die Thrombosen pflegten ganz plötzlich aufzutreten, so einmal zum Beispiel nach einer Theatervorstellung, ohne dass irgendwelche Anzeichen vorausgegangen wären: Als sie sich von ihrem Sitz erhob, verspürte sie einen stechenden Schmerz in der Wade, der den Beginn einer neuen Thrombose anzeigte. Die letzte Thrombose ereignete sich im April 1958, also vor 2 Jahren.

Die Patientin hat niemals Symptome einer abnormen Blutungsneigung gezeigt. Sie ist im übrigen gesund. Sie hat an den Beinen keine Varizen. Milz und Leber sind nicht vergrößert. Der Blutdruck beträgt 145/85.

Blutbefunde am 15. 5. 58

Erythrocyten 3,9 Mill., Hb 76 %, Thrombocyten 1,3 Mill., Duke 4 min., Plasmafaktoren der Vorphase im TGT normal, Thrombocyten im TGT sowohl in Normalkonzentration als auch in Originalkonzentration normal aktiv, Prothrombinindex 72, TEG: $r = 12$ min., $k_1 = 5$ min., $m_E = 270$.

am 24. 8. 59

Erythrocyten 3,7 Mill., Hb 81 %, Leukocyten 8 760, Thrombocyten 1 146 000, BKS 4/6.

am 2. 12. 59

Thrombocyten 2,2 Mill.

Duke 3 min, 10 sec, Lee-White 10 min, Plasmafaktoren der Vorphase im TGT normal, Thrombocyten im TGT sowohl in Normalkonzentration als auch in Originalkonzentration normal aktiv, eingefrorene Thrombocyten hemmen geringgradig in hohen Konzentrationen (eine genauere Analyse des Verhaltens der Thrombocyten im TGT wird im Kapitel über die Gerinnungsstörungen vorgelegt), Prothrombinindex 88, TEG: $r = 10 \frac{1}{2}$ min, $k_1 = 6$ min, $m_E = 61$ (Pseudofibrinolyse).

2) Mathilde E.

Diesen Fall führen wir hier an, obwohl die Thrombocytenzahlen erheblich unter einer Million liegen. Da aber im übrigen die Kriterien einer Thrombocythämie erfüllt werden, glauben wir, dass dieser Fall auch mit 860 000 bzw. 630 000 Plättchen den Thrombocythämien zugerechnet werden darf.

Die jetzt 68 Jahre alte Patientin hatte als 16- bis 17jähriges Mädchen häufig Nasenbluten, das nach der Menarche jedoch verschwand. Die Menstruationsblutungen waren nie besonders stark gewesen. Sie hat vier gesunde Söhne. 1934 entwickelte sich bei ihr eine Basedow'sche Krankheit, die mit Röntgenbestrahlungen der Struma behandelt und geheilt wurde.

Etwa 1949 wurde ihr rechter Fuss ganz weiss, zugleich traten dort starke krampfartige Schmerzen auf. An der 3. Zehe bildeten sich Blasen. Der hinzugezogene Arzt stellte das Fehlen des dorsalen Fusspulses fest. Die Gangrän schritt nun weiter fort und war auch durch Injektionen in die A. femoralis nicht mehr aufzuhalten. Die 3. Zehe musste entfernt werden.

Die nächsten Jahre verliefen ohne besondere Beschwerden. Erst 1958 wurden die Zirkulationsstörungen wieder stärker. Am rechten Unterschenkel bildete sich ein Ulcus. Gleichzeitig begann der linke Fuss, der neun Jahre vorher verschont geblieben war, erheblich zu schmerzen. An der 1. und 2. Zehe bemerkte man die Zeichen einer beginnenden Gangrän. Unter der Behandlung mit Bettruhe und Depotpadutin gingen die Beschwerden jedoch zurück, das Ulcus heilte ganz ab.

Im April 1959 verspürte die Patientin in beiden Augen ein Flimmern, sie sah auch tanzende Punkte. Verschiedentlich durchfuhr die Augen ein plötzlicher starker Schmerz, der nur kurz anhielt. Die Untersuchung in der Universitätsaugenklinik München ergab für den Augenhintergrund ausgeprägte hypertonische Gefäßveränderungen mit engen Arterien, erheblich gestauten Venen, die starke Kaliberschwankungen aufwiesen. Papille und Macula waren ohne krankhafte Veränderungen, die vorderen Augenabschnitte unauffällig. Da nach Ansicht des Augenarztes der Augenhintergrund dem Bilde einer Präthrombose gleichkam, sandte er die Patientin zur Überprüfung ihrer Gerinnungsverhältnisse zu Priv. Doz. Dr. R. MARX.

Blutbefunde am 10.4.59

Erythrocyten 3,5 Mill., Hb 75 %, Leukocyten 10 000, Thrombocyten 864 000.

Lee-White 8 1/2 min, Faktor VIII 16 %, Faktor IX 31 % (beide Bestimmungen nach GEIGER und MA), Thrombocyten im TGT sowohl in Normalkonzentration als auch in Originalkonzentration normal aktiv, Prothrombinindex 82, TEG: $r = 8$ min, $k_1 = 3$ min, $m_E =$ pathologisch hoch. Thrombocytenmetamorphogramm nach MARX, KÖPPEL, KÖHL und KREITER: Stadium I 4 %, Stadium II 35 %, Stadium III 13 %, Stadium IV 48 %.

am 4.12.59.

Erythrocyten 4,5 Mill., Hb 75 %, Leukocyten 11 500, Thrombocyten 636 000 ohne morphologische Atypien.

Duke 6 1/2 min, Lee-White 17 min, Thrombocyten im TGT in Normalkonzentration und in Originalkonzentration normal aktiv, eingefrorene Thrombocyten hemmen geringgradig in hohen Konzentrationen. (Eine ausführliche Darstellung des Verhaltens der Thrombocyten im TGT erfolgt im Kapitel über die Gerinnungsstörungen). Prothrombinindex 70, TEG: $r = 8$ 1/2 min, $k_1 = 7$ min, $m_E = 62$, Pseudofibrinolyse.

Die weiteren Untersuchungen ergaben einen Blutdruck von RR 175/90. Die Leber war 3 Querfinger breit unter dem Rippenbogen zu tasten, von weicher Konsistenz und nicht druckschmerzhaft. Die Milz konnte nicht getastet werden. An den Beinen zeigte sich eine mässige Varikosis. Die Füße waren weiss und recht kalt. Der Puls der A. dorsalis pedis war beiderseits feststellbar.

Die Vergrößerung der Leber liess an einen Leberschaden denken. Gleichwohl ergab die Elektrophorese ein nahezu normales Bild:

Albumine 53,9 %, Globuline: alpha 1 3,9 %, alpha 2 8,3 %, beta 12,8 %, gamma 21,1 %. Albumin-Globulin-Quotient 1,17. BKS 7/15.

Die Takata-Reaktion war normal, das Weltmann-Band leicht verkürzt (4. Röhrchen), das Serumbilirubin war nicht vermehrt.

Die Untersuchung des Urins ergab sowohl am 10.4.59 als auch am 4.12.59 eine positive Esbach'sche Probe, vereinzelt Erythrocyten und Leukocyten, Epithelien und hyaline Zylinder.

TABELLE 2 Monothrombophile essentielle Thrombocythämien

Autor	Alter	Geschl.	Erythrocyten in Millionen	Leukocyten in Tausend	Thrombocyten in Millionen	Blutungen	Thrombo-	Spleno- megalie
ROWLANDS u. MA, Fall 1	59	m	2,8 - 4,7	5 - 18	0,3 - 1,9	-	+	-
NYGAARD u. MA, Fall 3	47	m	4,3	18	2,5	-	+	-
MONTO u. MA	65	m	4,5	38 - 42	0,9	-	+	-
SCHÜPBACH u. MA, Fall 2	45	m	4,5 - 5,7	14 - 27	0,4 - 1,6	-	+	+
FINE OLIVARIUS	57	m	3,5 - 3,7	12 - 17	1,3 - 4,3	-	+	Übergang in akute Leukä- mie mit Thrombopenie
Pat. Thea F.	55	w	3,7 - 3,9	8	1,1 - 2,2	-	+	-
Pat. Mathilde E.	68	w	3,5 - 4,5	10 - 11	0,6 - 0,8	-	+	-

Bei der letzten Untersuchung am 4.12.59 war die Patientin beschwerdefrei. Sie fühlte sich wohl. Die Sensationen an den Augen sind - ohne Behandlung - ausgeblieben.

bb) Die monohämorrhagophilen essentiellen Thrombocythämien

Von FOUNTAIN (65) wurden 1958 zwei Fälle von Thrombocythämie mitgeteilt. Der eine war nach Splenektomie aufgetreten, bei dem anderen, der hier besprochen werden soll, scheint es sich um eine essentielle Thrombocythämie zu handeln.

Der 58jährige Patient hatte 12 Jahre zuvor unklare Attacken akuter Bauchschmerzen durchgemacht. 4 Jahre später wurde er mit einer Anämie in ein Krankenhaus aufgenommen. Im Stuhl fand man damals okkultes Blut und vermutete als Ursache ein Magengeschwür. 6 Jahre später waren die Tonsillen entfernt worden. Danach war es zu einer starken Nachblutung gekommen, derentwegen ein Gefäss unterbunden werden musste. Die Blutungen in den Magen-Darm-Trakt dauerten fort, und der Patient wurde in verschiedenen Kliniken zur Feststellung der Blutungsursache untersucht. An das Vorliegen eines Blutungsübels hatte man lange Zeit nicht gedacht.

Jetzt waren die Blutungen wiederum sehr stark. Die Erythrocyten waren auf 2,62 Mill. gesunken, das Hb auf 6,8 g%, es bestand mit 73 600 Leukocyten eine hochgradige Leukocytose, gleichwohl sprach das Differentialblutbild gegen das Vorliegen einer Leukämie: 1 % Metamyelocyten, 89 % Neutrophile, 2 % Eosinophile, 1 % Basophile, 4 % Lymphocyten, 3 % Monocyten. Die Blutplättchen, die in Form und Grösse von der Norm teilweise stark abwichen, waren auf 2,1 Mill. erhöht. Es fanden sich keine Megakaryocyten im Blut.

Duke 5 min, Lee-White 4 min, Prothrombinzeit (Quick) 15 sec, Prothrombinverbrauch, Retraktion und Rekalzifizierungszeit normal. Plasmatische Faktoren der Vorphase im TGT normal, Thrombocyten im TGT sowohl in Original- als auch in Normalkonzentration normal aktiv, Kapillarresistenz normal.

Der Patient bekam Bluttransfusionen und auch Cortison, ohne dass die Blutungen dadurch zu beeinflussen waren. Schliesslich wandte man Radiophosphor an. Man gab ihm zuerst 14,3 mC P 32 und konnte damit die Plättchen und Leukocyten bis auf normale Werte hinunterdrücken. Die Blutungen sistierten, der Patient fühlte sich wohl. Wenige Wochen später waren die Plättchen jedoch schon wieder auf 910 000 geklettert, und neue Blutungen waren aufgetreten. Der Patient erhielt nun 3 mC P 32, was zur schnellen Besserung führte. Ein halbes Jahr später waren die Plättchen wieder auf 600 000 gestiegen. Nach einer weiteren P 32 - Injektion wiederum schneller Abfall der Plättchenzahlen.

Unter den drei Fällen, die FANGER und MA (56) 1954 beschrieben, finden

sich zwei essentielle Thrombocythämien, eine davon war monohämorrhagophil. Es war ein 37jähriger Mann, bei dem zufällig anlässlich einer Routineuntersuchung eine Blutplättchenvermehrung festgestellt worden war. Er klagte über Kopfschmerzen und darüber, dass sich bei ihm leicht Hämatome und Ekchymosen bilden. Sonst war er gesund und beschwerdefrei. Er hatte 3,96 Mill. Erythrocyten und 7 600 Leukocyten mit normalem Differentialblutbild. Die Thrombocyten betrugen 12 Mill. - übrigens die höchste bisher beobachtete Thrombocytenzahl.

Blutungszeit 6 - 9 min, Gerinnungszeit und Retraktion normal. Im Knochenmark starke Hyperplasie des Megakaryocytenapparates ohne Vermehrung der anderen Elemente.

Der Patient wurde in den folgenden vier Jahren weiterbeobachtet. Die Blutwerte erfuhren in diesen vier Jahren keine wesentliche Veränderung. Man fand noch durch eine Röntgenuntersuchung, dass die Milz ein wenig vergrößert war, sie war jedoch nicht zu tasten. Sonst konnte kein pathologischer Befund erhoben werden.

Dieser Patient ist ein Beweis dafür, dass excessiv hohe Thrombocytenzahlen nicht unbedingt zu schweren Krankheitserscheinungen führen müssen.

HERMANN (82) beschrieb 1957 den Fall eines 80jährigen Mannes, der unter Blutstühlen litt. Röntgenuntersuchungen und Sigmoidoskopie brachten keine Klärung der Blutungsursache. Man fand 44 000 Leukocyten mit einem normalen Differentialblutbild und 3 Mill. Thrombocyten. Blutungszeit 10 min. Aus einer Fingerwunde blutete der Patient acht Stunden lang. Im Knochenmark waren Megakaryocyten und Plättchen vermehrt.

Drei Jahre später traten heftige Bauchschmerzen auf. Leber und Milz waren vergrößert. Die Leukocyten betrugen 20 850, der Hb-Wert 8,5 g% und die Plättchen 1,02 Mill. Das Differentialblutbild war für eine chronisch-myeloische Leukämie charakteristisch. Im Knochenmark traf man eine myeloische Proliferation und Megakaryocytenvermehrung. Nach einer Ganzkörper-röntgenbestrahlung lagen die Leukocyten bei 17 500, die Plättchen bei 1 028 000 und der Hb-Wert bei 9,65 g%. Die Prothrombinzeit betrug 87 %, die Blutungszeit 1 min 45 sec, die Retraktion war normal.

Später musste sich der Patient einer Herniotomie unterziehen. Unter der Operation kam es zu keiner abnormen Blutung. Am Abend nach der Operation jedoch bildete sich ein grosses Hämatom, das bis zum linken Scrotum hinabstieg. Einen Tag später wurden die geronnenen Blutmassen operativ beseitigt, und ein Druckverband wurde angelegt. Von da an war die Wundheilung zufriedenstellend. Es wurden noch Bluttransfusionen verabreicht. In den folgenden sechs Monaten befand sich der Patient wohl.

Es handelte sich mithin um den Übergang einer wahrscheinlich essentiellen monohämorrhagophilen Thrombocythämie in eine monohämorrhagophile thrombocythämische chronisch-myeloische Leukämie.

Differentialblutbild: 6 % Myeloblasten, 2,5 % Myelocyten, 11,5 % Me-

tamylocyten, 65,5 % Neutrophile, 1 % Basophile, 8,5 % Lymphocyten, 3 % Monocyten, 0,5 % Normoblasten.

Gerinnungsanalyse post operationem: Duke 3 1/2 min, Gerinnungszeit, Recalcifizierungszeit, Thrombinzeit, Prothrombinzeit, Serumprothrombin normal. Fibrinogen normal, Retraktion normal, Tourniquet-Test negativ.

Eine weitere Beobachtung über den Übergang einer zunächst essentiell erscheinenden Thrombocythämie in eine thrombocythämische chronisch-myeloische Leukämie stammt von REMDE und MA (171) aus dem Jahre 1960.

Es handelte sich um eine 62jährige Patientin, bei der zunächst Zahnfleischblutungen, Gewichtsabnahme und Schlafstörungen beobachtet wurden. Nach kleinen zahnärztlichen Operationen kam es zu heftigen, langdauernden Nachblutungen, die trotz sorgfältiger lokaler Massnahmen erst nach mehreren Frischbluttransfusionen zum Stillstand kamen. In den nächsten Monaten traten mehrfach petechiale und flächenhafte Hautblutungen auf. Es ist dies der einzige bis jetzt beschriebene Fall, wo es bei einer Thrombocythämie zu Petechien kam und wo der Rumpel-Leede'sche Stauversuch positiv ausfiel.

Aus der Vorgeschichte der Patientin ist eine abgeheilte subakute gelbe Leberatrophie zu erwähnen.

Das Blutbild bot zunächst eine hypochrome Anämie, 25 100 Leukocyten (davon jetzt schon 2 % Promyelocyten, 10 % Myelocyten und 15 % Stabkernige) und 4,09 Mill. Thrombocyten, die erhebliche Grössenunterschiede zeigten und z.T. in dichten Haufen beieinander lagen. Unter der stationären Behandlung besserte sich das rote Blutbild, die Weissen fielen auf 11 000 ab, das Differentialblutbild wurde wieder normal.

Einige Monate später erreichten die Leukocyten jedoch 30 000 und später 88 000. Jetzt fanden sich im Ausstrich Leukocyten aller Reifungsgrade: 1 % Myeloblasten, 3 % Promyelocyten, 17 % Myelocyten, 18 % Jugendliche, 28 % Stabkernige, 23 % Segmentkernige, 6 % Basophile, 2 % Eosinophile, 1 % Monocyten, 1 % Lymphocyten. Bemerkenswert war auch das Vorhandensein vereinzelter Megakaryocyten im peripheren Blut.

Leber- und Nierenchemie waren im wesentlichen normal, ebenso der direkte und indirekte Coombstest und der Autohämolysetest. Das Sternalmark war zellreich und wies eine starke Vermehrung der neutrophilen Granulocyten aller Reifungsgrade auf. Megakaryocyten zunächst normal, später leicht vermehrt.

Gerinnungsanalyse: Thrombocyten 1,78 bis 5,6 Mill., Duke 5 min bis 3 Stunden, Lee-White 24 min, Prothrombinpotential nach Fiéchter 58 %, reines Prothrombin nach Schultze-Schwick über 100 %, Prothrombinverbrauch normal, Fibrinogen nach Cullen-von Slyke 0,248 g%, Fibrinolyse nach Schulz 0 %, TGT nach Biggs-MacFarlane: Gerinnungszeit 15,2 sec, Aktivierungszeit 4 min, Retraktion nach Benthau 7,8, Adhaesivität nach Bouna-

meaux normal, Aggregation nach Gross-Düngemann normal, Rumpel-Leede ++, Antithrombinzeit nach Marbet-Winterstein 60 sec.
TEG: $r = 10$ min, $k_1 = 7$ min, $m_E = 300$ nach 70 min.

BENNEY und LEWIS (19) berichteten 1959 über eine 61jährige Frau, die 1946 wegen eines perforierten Magengeschwürs operiert worden war. Bei der Operation hatte man die Milz bereits vergrößert gefunden. Zwei Jahre später klagte die Patientin über Kopfschmerzen. Damals wurde folgender Blutstatus erhoben: 5,85 Mill. Erythrocyten, 94 % Hb, 28 400 Leukocyten, davon waren 64,5 % Neutrophile, 12,5 % Jugendliche, 5,5 % Eosinophile, 3 % Basophile, 6,5 % Myelocyten, 1 % Monocyten, 7 % Lymphocyten.

1951 kam es zu Haematemesis und flächenhaften Hautblutungen. Die Thrombocyten waren auf 1,0 Mill. vermehrt.

1955 wurden 2,0 Mill. Thrombocyten gezählt. Die vergrößerte Milz wurde nun tastbar. Im Sternalpunktat fand sich eine Vermehrung der Megakaryocyten. Ein Anhalt für eine Leukämie ergab sich nicht.

Duke 5 min 10 sec, Lee-White 6 min 30 sec, Retraktion normal.

1957 wurden wegen wiederholtem Bluterbrechen Transfusionen notwendig. Die Thrombocytenzahlen schwankten jetzt zwischen 835 000 und 2,0 Mill. Die Blutungszeit nach Duke überschritt niemals 5 min 15 sec, der Quick-Wert lag zwischen 65 und 100 %, der Prothrombinverbrauch war normal. Im Oktober 1958 wurde eine Radiophosphorbehandlung durchgeführt. Man gab der Patientin 5 mC P 32. Daraufhin fielen die Leukocyten auf 5 600 und die Thrombocyten auf 500 000. Im Januar 1959 zählte man nurmehr 260 000 Thrombocyten.

Bemerkenswert war, dass der vor der Behandlung auf 30 % der Norm herabgesetzte Faktor IX nach der Behandlung auf zunächst 55 %, später auf 137 % stieg. Von der Hypothese, die die Autoren auf Grund dieses Verhaltens des Faktors IX entwickelten, wird im Kapitel über die Gerinnungsstörungen noch die Rede sein.

Anhang: Der Fall von AKAZAKI und MA (1)

Ob der Fall von AKAZAKI und MA (1) den essentiellen Thrombocythämien zugerechnet werden kann, ist aus Gründen, die nachfolgend zur Darstellung kommen werden, zweifelhaft. Es handelt sich um eine Thrombocythämie bei megakaryocyitärer Myelose und steht als solche, wenn auch keine Megakaryocyten im Blute auftraten, den beiden von DUBINSKAJA (49) veröffentlichten Fällen nahe. (Die Fälle von DUBINSKAJA werden im Kapitel über die Megakaryocythämien abgehandelt.)

Der 1939 veröffentlichte Fall betrifft eine 40jährige Frau, die ausser Mattigkeit und Lendenschmerzen keine subjektiven Beschwerden hatte. Leber und Milz waren vergrößert. Im peripheren Blut fand man 3,4 Mill. Erythrocyten, 15 000 Leukocyten mit 0,2 % Promyelocyten, 1,4 % Myelocyten, 1,0 % Jugendlichen, 1,2 % Stabkernigen, 82,8 % Polymorphkernigen, 13,4 % Lym-

phocyten. Die Thrombocyten waren auf 1,05 Mill. vermehrt. Sie waren im allgemeinen grösser als normal, manchmal erythrocytengross, oft rundlich. In ihrer Färbbarkeit wichen sie nicht vom Normalen ab, Megakaryocyten wurden nicht im Ausstrich gefunden. Die Gerinnungszeit betrug 3 min, die Blutungszeit 1 min 30 sec. Die Wassermann'sche Reaktion war komplett positiv.

Im weiteren Verlauf traten rechtsseitige Schulterschmerzen auf, neben einem Druckschmerz in der Lumbalgegend kam es zu stechenden Schmerzen in der Milzgegend. Nach einer Zahnextraktion ereignete sich eine langdauernde Nachblutung.

Schliesslich verschlechterte sich das Allgemeinbefinden der Patientin rapide. Alle Blutelemente fielen ab. Neben 1,34 Mill. Erythrocyten waren nur noch 300 Leukocyten und 17 420 Plättchen vorhanden. Daneben waren auch Megakaryoblasten im peripheren Blut sichtbar. Es trat Fieber auf. Über der Lunge hörte man Giemen und Pfeifen, auch eine Dämpfung war feststellbar. Die Patientin verstarb.

Die Sternalpunktion hatte eine starke Vermehrung der Megakaryocyten und Megakaryoblasten ergeben. Myeloblasten, Promyelocyten und Myelocyten zeigten zwar übernormale Werte, gegenüber den kernhaltigen roten Blutzellen waren sie aber sogar bedeutend vermindert.

Die Sektion ergab als Todesursache eine akute Tuberkulose des Oberlappens der rechten Lunge. Milz und Leber zeigten das Bild einer gesteigerten "Megakaryopoese" mit fliessenden Übergängen zu kleineren Zellen wie Myeloblasten. Die Verfasser vermuteten, dass diese myeloblastenähnlichen Zellen den Megakaryoblasten nahestehen.

Diesen Fällen aus der Literatur fügen wir zwei monohämorrhagophile essentielle Thrombocythämien aus der Ambulanz des hämostaseologischen Labors (Priv. Doz. Dr. R. MARX) der I. Medizinischen Universitätsklinik München an.

1) Caecilie K.

Drei Schwestern der jetzt 71jährigen Patientin waren zuckerkrank und herzleidend. Die Patientin selbst hat die üblichen Kinderkrankheiten und in jungen Jahren dreimal eine Lungenentzündung hintersich gebracht. Als junges Mädchen war sie "bleichsüchtig" und wurde mit Eisenpräparaten behandelt und aufs Land zur Erholung geschickt. Vor dem zweiten Weltkrieg hatte sie einmal ein Magengeschwür gehabt, das durch eine ambulante Behandlung ausgeheilt wurde. Im übrigen war sie immer gesund und leistungsfähig.

An ihrem 70. Geburtstag wurde sie in der Kirche plötzlich ohnmächtig und hat dann Blut erbrochen. Schon in den Wochen vorher hatte sie sich nicht mehr wohl gefühlt, sie war müde gewesen, war leicht schwindlig geworden und hatte eine Schwarzfärbung des Stuhls bemerkt, sich aber zunächst nichts weiter dabei gedacht. Der hinzugezogene Arzt überwies die Patientin mit einem Hb-Wert von 55 % in die II. Medizinische Universitätsklinik München.

Hier fand man eine um 2 Querfinger vergrößerte Leber. Die Milz war nicht tastbar. Im übrigen konnte bei der klinischen Untersuchung kein auffälliger Befund erhoben werden.

Erythrocyten 3,91 Mill., Hb 77 %, Leukocyten 35 200, 2 % Stabkernige, 90 % Segmentkernige, 4 % Lymphocyten, 4 % Monocyten. Die Blutsenkung war mit 16/40 beschleunigt. Die Werte der blutchemischen Untersuchungen und der Elektrophorese lagen im Bereich der Norm. Auch die Leberfunktionsproben fielen normal aus.

Immer wieder wurde im Stuhl Blut gefunden. Es wurde nun intensiv nach der Blutungsquelle gefahndet. Wegen der hohen Leukocytenzahlen ergab sich auch der Verdacht auf ein Neoplasma. Es wurden Röntgen-Kontrastaufnahmen des Magen-Darm-Traktes und der Gallenwege ausgeführt und eine Gastro- und eine Rectoskopie vorgenommen, eine Gynäkologin hinzugezogen, jedoch nichts gefunden, so dass sich schliesslich der Verdacht auf ein Blutungsübel verdichtete.

Hämostaseologischer Status am 5.3.60

Thrombocyten 1 802 000, Duke 11 min 40 sec, Lee-White 8 1/2 min, Faktor VIII 25 %, serumständige Faktoren der Vorphase summativ auf 64 % vermindert, Thrombocyten im TGT sowohl in Originalkonzentration als auch bei Verminderung auf die Hälfte normal aktiv, Prothrombinindex 80, Serumprothrombin normal, Rumpel-Leede negativ, Thrombocyten-Metamorphogramm nach MARX, KÖPPEL, KÖHL, KREITER normal.

TEG: $r = 15$ min, $k_1 = 3$ min, $m_E = 251$, Pseudofibrinolyse.

Die Sternalpunktion (Dr. Borchers) ergab den Verdacht auf eine beginnende Osteomyelose mit Ersatz des blutbildenden Marks durch ein reticuläres Gewebe.

Die Patientin wurde nun mit zwei Bluttransfusionen und Eisenpräparaten behandelt und Ende März 1958 in guter Verfassung nach Hause entlassen. Damals fanden sich 4,29 Mill. Erythrocyten, 82 % Hb, 2,9 Mill. Thrombocyten.

Seitdem befindet sich die Patientin wohl. Es wurde kein Blut mehr im Stuhl gefunden. Hin und wieder treten allerdings starke Kopfschmerzen auf.

Nachuntersuchung am 12.11.59: RR 170/65, Puls 65. Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, von leicht vermehrter Konsistenz. Milz nicht palpabel.

Hb-Wert 87 %, Thrombocyten 1 656 000, Prothrombinindex 75, Retraktion nach Benthau sehr schnell und stark, es zeigte sich das sog. Entschlupfungsphänomen. TEG: $r = 11$ min, $k_1 = 5$ min, $m_E = 67$, Pseudofibrinolyse.

Nachuntersuchung am 1.6.1960: Seit 1958 keine Blutung. In letzter Zeit leichte Gewichtsabnahme.

Duke 5 min, Lee-White 16 1/2 min, Prothrombinindex 100, Thrombocyten 1,4 mill. TEG: $r = 11$ min, $k_1 = 5$ min, $m_E = 190$, Serum-Kalium 5,1 mÄq/l.

2) Georg B.

Der jetzt 58jährige Patient - von Beruf Schmied und Landwirt - war angeblich früher nie krank gewesen. Seit etwa zwei Jahren bildeten sich schon nach relativ geringfügigen Gewalteinwirkungen ausgedehnte Blutergüsse, die sich zum Teil

infizierten und darum vom Hausarzt inzidiert wurden. So kam es im Jahre 1959 zu grossen Hämatomen im Gesäss und im rechten Unterschenkel, 1960 traten Hämatome im linken Ober- und Unterschenkel und im Gesäss auf. Ausser diesen Blutergüssen hatte man keine anderen Zeichen einer abnormen Blutungsneigung beobachtet. Im September 1960 sandte der Hausarzt den Patienten zur genaueren Analyse der hämorrhagischen Diathese in die I. Medizinische Klinik der Universität München.

Bei der klinischen Untersuchung fand man hier einen mittelgrossen leptosomen Mann, dessen Thoraxorgane keinen auffallenden krankhaften Befund boten. Leber und Milz waren nicht tastbar. Am Gesäss und an den unteren Extremitäten fand man von den Inzisionen herrührende Narben. Der Blutdruck betrug RR 135/85.

Blutbild: 3,46 Mill. Erythrocyten, 65 % Hb, 24 250 Leukocyten, 1 % Promyelocyten, 1 % Myelocyten, 4 % Stabkernige, 78 % Segmentkernige, 8 % Lymphocyten, 8 % Eosinophile, 3 % Monocyten, 1 % Mastzellen. Blutsenkung nach Westergreen 10/18.

Serumeiweisslabilitätsproben und Serumbilirubinspiegel waren normal. Elektrophorese: Albumine 51,2 %, Globuline alpha₁ 4,1 %, alpha₂ 6,5 %, beta 15,0 %, gamma 23,2 %, Gesamteiweiss 6,96 g%.

Gerinnungsanalytische Befunde:

9.9.1960: Thrombocytenzahl im Zitratblut 684 800. (Dabei wurden Agglomerationen beobachtet, so dass der wirkliche Wert wohl höher lag). Lee-White 9 min 20 sec, Prothrombinindex 63 %, TEG: r = 7 min, k₁ = 5 min, m_E = 186, Hyperfibrinolyse, RUMPEL-LEEDE und Kneiftest nach JÜRGENS negativ.

14.9.1960: Thrombocytenzahl im Sequestrenblut 972 000, Prothrombinindex 62 %, Faktor V 81 %, Faktor VII 62 %, Faktor VIII im TGT normal, serumständige Faktoren der Vorphase im TGT pathologisch vermindert. Thrombocyten in Normalkonzentration im TGT vermindert aktiv, bei Verwendung der Thrombocyten in Originalkonzentration nahezu normale Gerinnungszeiten. In einer Konzentration von 5,0 Mill. Hemmwirkung. (Weiteres im Kapitel über die Gerinnungsstörungen!)

23.9.1960: Thrombocytenzahl im Sequestrenblut 1 080 000.

Sternalmarkbefund (Dr. Erhardt, 21.9.1960):

Sehr zellreiches Knochenmark mit auffallender Linksverschiebung der Myelopoese. Es finden sich häufig Myeloblasten, Promyelocyten und Myelocyten mit Reifungsdissoziationen zwischen Kern, Plasma und Granulation.

Häufig Myeloblasten- und Promyelocytenmitosen. Daneben zahlreiche Metamyelocyten und Stabkernige, auch Segmentierte mit pathologischer Segmentanordnung. Knochenmarkseosinophilie. Basophile vermehrt.

Die Erythropoese ist nur wenig zurückgedrängt, es finden sich einzelne Megaloblasten, sonst eher mikrocytär.

Starke Vermehrung der Megakaryocyten in allen Reifungsstufen und Formvarianten, Kernteilungen und Endomitosen treten im Ganzen nur selten auf.

Am häufigsten sind reife Megakaryocyten, die aber in der Kernstruktur von der Norm abweichen und als pathologisch betrachtet werden. Keine bzw. nur geringe reticuläre Reaktion.

Zusammenfassung: lebhafte Zellneubildung vorwiegend der Granulopoese und Thrombopoese. Keine Reticulose. (Siehe auch Abb. 2 und 3!)

Die vorliegenden Blut- und Knochenmarkbefunde legen den Verdacht auf eine myeloische Leukämie nahe. Wahrscheinlich handelt es sich aber nur um die häufig beschriebene Mitreaktion der Granulopoese bei Thrombocythämie.

Über den weiteren Verlauf ist noch nichts bekannt geworden.

Hier soll auch ein Fall aus der Ambulanz des hämostaseologischen Labors (Priv.-Doz. Dr. R. MARX) der I. Medizinischen Universitätsklinik München eingefügt werden, der bisher leider nur unvollkommen untersucht wurde und über dessen Anamnese nichts bekannt ist.

Patient Martin H.

Der 50jährige Patient klagte über abnorme Müdigkeit und Fussohlenbrennen. Es bestand eine hämorrhagische Diathese mit Magen-Darm-Blutungen und Nasenbluten. Der Blutdruck betrug 125/80.

Gerinnungsanalyse: 12.2.1959

1,5 Mill. Thrombocyten, Duke 4 min 20 sec, Lee-White 12 min, Faktor VIII im TGT normal, serumständige Faktoren der Vorphase normal, Prothrombinindex 100, Prothrombinverbrauch normal.

TEG: $r = 7$ min, $k_1 = 2 \frac{1}{2}$ min, $m_E = 72$.

Thrombocytenmetamorphogramm nach MARX, KÖPPEL, KÖHL und KREITER: Stadium I 0 %, Stadium II 17 %, Stadium III 13 %, Stadium IV 70 % (normal).

cc) Die thrombophilen und hämorrhagischen essentiellen Thrombocythämien

1940 wurde von REID (168) der Fall einer 71jährigen Frau mitgeteilt. Nach einer Lungenentzündung trat bei ihr eine Beinvenenthrombose und ein Hämatom auf. Ihrer Angabe nach litt sie schon seit längerer Zeit unter der Neigung zu anhaltenden Blutungen.

Im Blut fanden sich 4,73 bis 5,05 Mill. Erythrocyten bei einem Hb-Wert von 80 bis 88 %, 14 000 bis 18 000 Weisse. Im Ausstrich zeigten sich einige Poikilocyten, Polychromasie und eine leichte Anisocytose. Die Thrombocytenzahlen schwankten zwischen 1,73 und 3,8 Mill. Im Sternalpunktat fiel die ausserordentliche Vermehrung der Megakaryocyten und der Plättchen auf. Die Blutungszeit war dreimal etwas länger als normal, einmal 15 min. Blutgerinnungszeit, Prothrombinzeit, Retraktion und Kapillarresistenz waren normal. Gleichfalls liess sich in der chemischen Zusammensetzung des Plasmas und bei der Blutsenkungsgeschwindigkeit keine Abweichung vom Normalen feststellen.

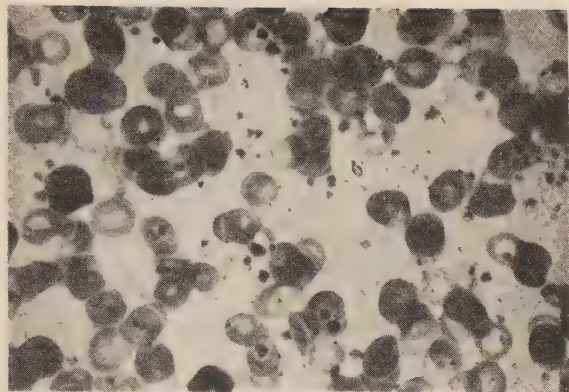


Abbildung 1:
Pat. Georg B., peripheres
Blut

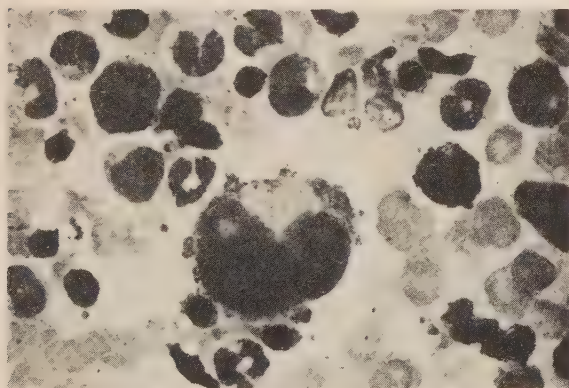


Abbildung 2:
Pat. Georg B., Knochen-
mark, Megakaryoblast

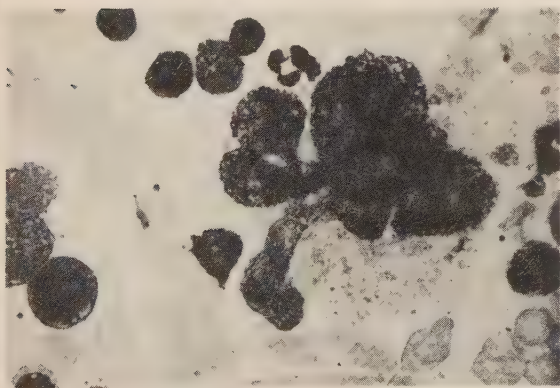


Abbildung 3:
Pat. Georg B., Knochen-
mark, Megakaryocyt

TABELLE 3 Monohämorrhagophile essentielle Thrombocythämien

Autor	Alter	Geschl.	Erythrocyten, in Millionen	Leukocyten in Tausend	Thrombocyten in Millionen	Blut- ungenü- gen	Throm- bosen	Spleno- megalie
FOUNTAIN, Fall 1	58	m	2,6 - 3,4	16 - 73	1,0 - 2,5	+	-	-
FANGER und MA, Fall 2	37	m	3,7 - 4,3	6,3 - 22	10,8 - 12	+	-	(+)
HERMANN	80	w	Hb 8,5 g%	20 - 44	1,0 - 3,0	+	-	+
								Übergang in eine thrombocythämi- sche chronisch- myeloische Leukämie
REMDE und MA	67	w	3,8	25 - 88	1,8 - 5,6	+	-	+
								Übergang in eine thrombocythämi- sche chronisch- myeloische Leukämie
BENNEY und LEWIS	61	w	5,9	28	0,8 - 2,0	+	-	+
AKAZAKI und MA	40	w	1,3 - 4,8	3 - 15	0,02 - 2,8	+	-	+
								Myeloische Me- tastase von Milz und Leber
Pat. Caecilie K.	71	w	4,5	15	0,9 - 1,8	+	-	-
Pat. Georg B.	58	m	3,5	24	0,9 - 1,0	+	-	-

SPANBERG und ZETTERGREN (191) beschrieben 1949 eine Thrombocythämie, die durch die Herausnahme der vergrösserten Milz noch verschärft wurde.

Die 45jährige Patientin klagte seit einem Jahre über häufiges Erbrechen und unregelmässige Menses. Am Hals, in den Achselhöhlen und in den Leistenbeugen hatte sie einige nicht druckempfindliche erbsen- bis bohngrosse Lymphdrüsen. Der untere Milzpol reichte bis 2 cm unter die Nabelhöhe. Blutbild: Erythrocyten 4,12 Mill., Hb 62 %, Leukocyten 11 600 mit 76,5 % Neutrophilen, 2,5 % Eosonophilen, 1 % Basophilen, 14 % Lymphocyten und 5 % Monocyten. Poikilocytose, Anisocytose, Polychromasie. Die Thrombocyten betrugen zunächst nur 220 000. BKS 6 mm nach 1 Stunde. Rest-N 38 mg%, Takata negativ. Im Urin fanden sich Eiweiss Spuren, im Sediment einige Leukocyten und massenhaft Erythrocyten. Sternalpunktion: mässig zellreich. Leuko- und Erythropoese und Reticulum ohne besonderen Befund. Zahlreiche Megakaryocyten. Daneben grosse Massen von Thrombocyten, die auffallend gross erschienen. Das Milzpunktat war sehr blutreich und zeigte einzelne Megakaryocyten, mässig zahlreiche Normoblasten verschiedener Reifungsstufen und gelegentlich Myelocyten, sonst nichts Auffälliges.

Die subcutane Injektion von 1 mg Adrenalin bewirkte eine deutliche Kontraktion der Milz, aber hinsichtlich der Erythrocyten und Leukocyten keine verwertbaren Blutveränderungen. Die osmotische Resistenz lag bei 0,48 bis 0,38 % NaCl ohne Veränderung nach der Adrenalinprobe. Die Thrombocyten stiegen nach der Adrenalininjektion jedoch auf 1,66 Mill., 2 Stunden später betrugen sie 1 696 000. Fünf Tage später zählte man vor der Adrenalininjektion 1 056 000 Thrombocyten, nachher 1 890 000.

Die 2 kg schwere Milz wurde entfernt. Histologisch fand man eine mässige myeloische Reaktion, stellenweise Bindegewebsvermehrung, kein Eisenpigment. Die anatomische Diagnose lautete: Splenomegalia causa incerta. Nach der Operation hielt sich die Temperatur etwa einen Monat lang um 38 Grad und fiel dann langsam ab. Die Thrombocyten gingen nach der Operation noch weiter in die Höhe. Sie betrugen am 11. Tage p.o. 3,1 Millionen. Die Leukocyten betrugen 49 000 ohne wesentliche Veränderungen des Differentialblutbildes. Wegen abfallender Erythrocyten- und Hb-Werte wurden mehrere Bluttransfusionen gegeben.

Einige Wochen später traten Venenerweiterungen an der Bauchwand auf. Es entwickelte sich ein Ascites und trotz Dicumarol eine Thrombose des linken Beines bis zur Gesässgegend. Die Thrombocyten stiegen bis auf 5 Millionen. Es kam zu oberflächlichen Gangränherden, ferner zu Zahnfleisch- und Vaginalblutungen. Während der letzten beiden Monate vor dem Tode bildete sich an den Handinnenflächen ein blassrotes Erythem aus. Schliesslich kam ein Dekubites dazu und ungefähr 4 Monate nach der Splenektomie verstarb die Patientin.

Bei der Sektion fand man einige minimale subependymale Blutungen in den

Seitenventrikeln, 10 l chylösen Ascites, eine diffuse Wandverdickung des Magens bis zu 15 mm, histologisch ein Scirrhus ventriculi. Metastasen in den zum Abflussgebiet des Magens gehörenden Lymphdrüsen. Die nicht vergrößerte Leber zeigte Bindegewebsvermehrung. In den grösseren Verzweigungen der Pfortader Thrombenbildungen, ferner Thromben in den Iliacal- und Femoralvenen und multiple Thromben in den Lungengefässen. Im Knochenmark Megakaryocytenvermehrungen mit einzelnen Megakaryoblasten, im übrigen eine normale Zusammensetzung.

Es scheint unwahrscheinlich, dass das Magen-Carcinom im vorliegenden Falle für die Thrombocythämie eine ursächliche Bedeutung hat. Zwar wurden schon bei Carcinomen verschiedentlich Steigerungen der Thrombocytenzahl gesehen, doch nur wenn es zu Metastasierungen in den Knochen gekommen war (LEITNER) und dies scheint bei dieser Patientin nicht eingetreten zu sein.

Von MEISSNER (146) stammt eine Mitteilung über eine 64jährige Frau, bei der neben einer Hypertension mit Myocardschädigung und Dekompensationserscheinungen eine Vermehrung der Thrombocyten bis auf 1,75 Mill. bestand. Die Erythrocyten schwankten zwischen 3,2 und 4,2 Mill. Leukocyten 14 900 bis 15 200. Das Differentialblutbild ante finem: Segmentkernige 82 %, Stabkernige 5 %, Lymphocyten 7 %, Monocyten 1 %, Jugendformen 1 %.

Blutungszeit 3 min, Gerinnungszeit 7 bis 11 min.

Einmal war nach einer Zahnextraktion eine abnorme Blutung aufgetreten, jetzt zeigte die Patientin Nachblutungen nach Punktionen und Injektionen. Zweimal traten Zustände von Bewusstlosigkeit auf, die einmal 4 Tage lang, ein anderes mal 2 Tage lang andauerten, ohne Lähmungen oder bemerkenswerte Störungen zu hinterlassen. Eine an zwei Zehen bestehende Gangrän führt der Autor auf arteriosklerotische Gefässveränderungen zurück. Die Patientin verstarb am Herzversagen.

Bei der Sektion fand man eine chronisch gestaute Leber, eine gleichfalls gestaute Milz mit ausgesprochener Arteriosklerose. Das Sternalmark war kernreich mit dicht gelagerten Zellen der myeloischen Reihe, jedoch nur mässig vorhandenen Megakaryocyten.

Als Ursache der Thrombocythämie vermutet der Verfasser eine Verminderung des die Thrombocytenbildung hemmenden Milzhormons infolge Arteriosklerose der Milz oder eine Störung der Mittelhirnfunktion. Für die letztgenannte These führt er jedoch keinen Befund an.

Eine weitere thrombophile hämorrhagische Thrombocythämie von unklarer Genese wurde 1954 von SCHÜPBACH und HERRMANN (181) mitgeteilt. Der 45jährige Patient scheint 1943 eine Milzvenenthrombose erlitten zu haben. Zwei Jahre später traten eine linksseitige Hemiplegie, flüchtige doppelseitige Pleuraergüsse und beidseitig Varicocelen auf. Die Autoren vermuten,

dass dieser Symptomatik arterielle bzw. venöse Thrombosen zugrunde lagen. 1947 wurden Oesophagusvarizen festgestellt. 1950 entwickelte sich ein Ascites, nachdem schon in den vorangehenden Jahren eine progrediente Lebervergrößerung aufgefallen war. Die Leberfunktionsproben waren dabei nur leicht gestört. Der Ascites wurde so mächtig, dass seither im Abstand von 10 bis 20 Tagen jeweils 8 bis 10 l abpunktiert werden mussten (Eiweissgehalt 6 o/oo). Die Hepatomegalie und der Ascites gehen wahrscheinlich auf intrahepatische Thrombosen zurück (CHIARI-Syndrom).

1951 zeigten sich venöse Kollateralen um die obere Thoraxapertur bei Thrombosen beider Vv. subclaviae. Im selben Jahre traten massive intestinale Blutungen auf. Ein Jahr später kam es zu einer passageren kardialen Dekompensation und zu einem pneumonischen Ereignis (Thrombose-Infarkt?). 1953 wiederum eine massive Darmblutung.

Blutbefunde: Erythrocyten 4 bis 5 Mill., Hb-Wert 80 bis 100 %. Leukocyten 7 bis 12 000, selten leichte Linksverschiebung, regelmässig deutliche Tendenz zur Lymphopenie. Thrombocyten zunächst 171 000 (1943), später zwischen 375 000 bis 1 270 000 schwankend.

Sternalmark: 1943 normal, später starke Vermehrung der Megakaryocyten, lebhaftes Erythro- und Leukopoese.

Milzpunktion (1947): zahlreiche, meist typische Megakaryocyten, keine anderen Knochenmarkselemente. Chronisch-entzündliche Veränderungen ähnlich denen bei Lebercirrhose oder bei Milzvenenthrombose.

Es folgt ein 1954 von FANGER und MA (56) beschriebener Fall: Ein 67-jähriger Mann wurde wegen arteriosklerotischer Claudicatio intermittens mit aufgepfropfter Thrombose der Extremitätenarterien eingewiesen. Die peripheren Fusspulse fehlten. Die rechte Grosszehe war kalt, geschwollen und bläulich verfärbt. Die Milz war nicht zu tasten. Im Blut fanden sich 3,91 bis 4,2 Mill. Erythrocyten bei Hb-Werten zwischen 9,5 und 12,3 g%, 5 200 Leukocyten mit 59 % Neutrophilen, 40 % Lymphocyten und 1 % Eosinophilen. Im Stuhl war kein Blut zu finden. Die Plättchenzahl betrug 1 470 000. Prothrombinindex 90. Retraktion, Leberfunktionsproben und EKG im Bereich der Norm. Innerhalb eines Tages entwickelte sich bei dem Patienten ein akutes Krankheitsbild, das noch am Abend desselben Tages zum Tode führte. Dabei zeigten sich auf der Haut viele Ekchymosen. Bei der Sektion fand man eine atrophische rechte und eine hämorrhagisch infarzierte linke Nebenniere, die auf eine venöse Thrombose zurückzuführen war. Die Autoren sehen in einer akuten Nebenniereninsuffizienz die Ursache für den plötzlichen Tod. Das Knochenmark zeigte eine Vermehrung der Megakaryocyten in allen Reifestufen.

Eine weitere wahrscheinlich essentielle Thrombocythämie wurde 1955 von HARDISTY und WOLFF (75) veröffentlicht. Eine 73-jährige Frau litt seit ungefähr 10 Jahren unter einer hämorrhagischen Diathese, die sich in Blutungen

aus den Mundschleimhäuten, der Nase, ferner in Hämoptysen, Haematemesis und Melaena äusserte.

Die Plättchenzahl lag zwischen 1, 5 und 2, 6 Mill. Es bestand eine Anaemie. Die Leukocytenzahlen hielten sich in normalen Grenzen.

Gerinnungsanalyse; Blutungszeit normal bis verlängert, Gerinnungszeit, Prothrombinzeit, Prothrombinverbrauch, Thromboxytenagglomeration, Kapillarresistenz normal. Thrombocyten im TGT sowohl in Normalkonzentration als auch in Originalkonzentration vermindert aktiv.

Das Sternalpunktat zeigte ein im wesentlichen normales Bild mit sehr zahlreichen Megakaryocyten und einer leichten Linksverschiebung der Leuko- und Erythropoese.

Die Patientin verstarb plötzlich an einer Lungenembolie. Bei der Sektion fand man eine vergrößerte Milz - Gewicht 360 g - mit einer Atrophie der Malpighischen Körperchen, ferner sah man erythropoetisches Gewebe in der Milz. Der Femur war fast vollständig mit rotem Mark ausgefüllt, wobei vor allen Dingen eine Vermehrung der Megakaryocyten auffiel.

Mc CABE und MA (130), von denen schon zu Beginn dieses Kapitels die Rede war, sahen einen 43 Jahre alten Mann, der neben Paraesthesien und Cyanose der Finger unter Schwindelgefühl und Übelkeit litt. Er hatte an Gewicht abgenommen und Blutungen in Gestalt von Teerstühlen und Hämoptysen gezeigt.

Blutbefund: 3,1 bis 4,1 Mill. Erythrocyten mit einem Hb zwischen 10 und 13, 5 g%. Zunächst bestand eine leichte Leukocytose mit 10 bis 20 % Basophilen. Thrombocytenzahlen bis zu 6,2 Mill. Im Sternalmark zeigte sich eine starke Vermehrung der Megakaryocyten. Es wurde die Diagnose "primäre Thrombocythämie" gestellt und eine Behandlung mit Röntgenganzbestrahlungen und Radiophosphor unternommen. Im weiteren Verlauf verschlechterte sich der Zustand des Patienten. Die Thrombocytenzahlen fielen auf normale Werte, und es entwickelte sich das typische Bild einer myeloidischen Leukämie.

Die Leukocytenzahl belief sich ante finem auf 314 000, davon waren 3 % Segmentkernige, 2 % Metamyelocyten, 17 % Myelocyten, 24 % Promyelocyten, 36 % Myeloblasten, 11 % Lymphocyten, 1 % Monocyten, 5 % Basophile, 1 % Eosinophile.

Bei der Sektion fand man ausgedehnte leukämische Infiltrate in Knochenmark, Lymphknoten, Milz, Leber, Nieren und Haut.

Es handelte sich bei diesem Patienten mithin um einen Übergang einer primären Thrombocythämie in eine myeloische Leukämie, wobei die Plättchenzahlen bis zur Norm und darunter sanken.

GOUDEMANT und HUTIN (68) berichteten 1957 über einen Mann von 55 Jahren, der seit seinem 32. Lebensjahre unter zahlreichen, verschieden lokalisierten Blutungen gelitten hatte. Dabei liessen sich erhöhte Thrombocyten-

TABELLE 4 Thrombophile und hämorrhagische essentielle Thrombocythämie

Author	Alter, Geschl.	Erythrocyten, in Millionen	Leukocyten, in Tausend	Thrombocyten, in Millionen	Blutungen	Thrombosen	Splenomegalie
REID	71 w	4, 6 - 5, 5	14 - 18	1, 7 - 3, 8	+	+	+
SPANGBERG u. MA	45 w	2, 7 - 4, 1	8 - 70	0, 2 - 5, 2	+	+	+
MEISSNER	64 w	3, 2 - 4, 2	15	1, 0 - 1, 7	+	+	-
SCHÜPBACH u. MA, Fall 1	45 m	4 - 5	7 - 12	0, 3 - 1, 3	+	+	+
FANGER u. MA, Fall 3	67 m	3, 9 - 4, 2	4, 9 - 5, 2	1, 4 - 1, 5	+	+	-
HARDISTY u. MA, Fall 5	73 w	Anämie	normal	1, 4 - 2, 6	+	+	+
McCABE u. MA	43 m	3, 1 - 4, 1	5 - 314	0, 1 - 6, 3	+	+	+
GOUDEMAND u. MA	55 m			3, 0	+	+	

Übergang in eine chronische myeloische Leukämie

zahlen mit Werten um 3 Mill. nachweisen. Neben den Blutungen trat auch eine Thrombose auf in Form eines Priapismus. Der TGT ergab eine funktionelle Schwäche der Thrombocyten, während die übrigen gerinnungsanalytischen Untersuchungen normal ausfielen. Nach Gaben von radioaktivem Phosphor sank die Thrombocytenzahl auf eine Million ab, und die Blutungen traten nicht mehr auf.

b) Die thrombocythämischen Polycythämien

Nach HEILMEYER (79) ist die primäre Polycythaemia vera durch eine Hyperaktivität aller drei Knochenmarksysteme gekennzeichnet. Neben dem roten zeigt auch der leukocytaire Markanteil krankhafte Veränderungen: Myelocyten und Promyelocyten sind vermehrt, besonders diejenigen der eosinophilen und basophilen Gruppe. Meistens findet sich auch eine Vermehrung der Knochenmarkriesenzellen. KOPASSY und KELEMEN sprechen darum auch von "Panmyelose".

Im peripheren Blut findet sich ungefähr folgendes Bild: Erythrocyten zwischen 7 und 9 Millionen mit Anisocytose, Polychromasie und 10 bis 27 % Reticulocyten. Leukocyten 10 000 bis 30 000 mit Neutrophilie und Linksverschiebung oft bis zu den Myelocyten. Zuweilen sind auch die Mastzellen vermehrt, desgleichen die Eosinophilen. Bei den Thrombocyten findet man unterschiedliche Verhältnisse. Sie sind teils in normaler Zahl vorhanden, teils sind sie vermehrt, wobei oft morphologisch abartige Formen auftreten (HITTMAYER (84), MINOT und BUCKMAN (150), MACKAY (131) und in seltenen Fällen auch Megakaryocyten ausgeschwemmt werden. In der Regel erreichen die Plättchenvermehrungen bei der Polycythämie jedoch nicht das Ausmass einer Thrombocythämie. Seltener werden bei der Polycythämie Thrombopenien beobachtet (RUSSO (177)).

Bei den sekundären Polyglobulien fehlen in der Regel Veränderungen der Plättchenzahlen, es wurden jedoch auch Plättchenvermehrungen beschrieben (HITTMAYER (84)).

Thrombocythämische Polycythämien sind ein seltenes Ereignis. Dabei sind die Erythrocyten bis höchstens auf das Doppelte der Norm, also bis auf 10 Mill., vermehrt, während die Thrombocytenzahlen bis auf das Zwanzigfache der Norm, also bis zu 6 Mill., und darüber ansteigen können.

Derartig excessive Vermehrungen sind bei den Erythrocyten wegen ihres grösseren Volumens nicht möglich. Eine Vermehrung der Erythrocyten auf das Vierfache, also auf 20 Mill., wäre in der Volumeneinheit schon garnicht mehr unterzubringen, selbst wenn der ganze Raum mit roten Blutkörperchen ausgefüllt wäre (HEILMEYER (79)).

Die klinischen Hauptsymptome der thrombocythämischen Polycythämie sind Blutungen und Thrombosen, die nun entweder alleine oder auch gemeinsam auftreten können. Diese Symptomatik ist übrigens auch für eine Reihe von nichtthrombocythämischen Polycythämien charakteristisch, bei denen verschiedene nicht-

thrombocyto gene Störungen der Blutstillung vorliegen, auf die im Kapitel über die Gerinnungsstörungen noch näher eingegangen wird.

aa) Die momothrombophilen thrombocythämischen Polycythämien

ROWLANDS und VAIZEY (174) berichteten 1938 über eine solche. Bei der 40jährigen Patientin trat ausser einer einmaligen Epistaxis keine Blutung auf, so dass wir hier wohl kaum von einer "hämorrhagischen Diathese" sprechen können. Die Patientin kam mit folgenden Klagen: Atemnot bei Anstrengung, Schwellung der Knöchelgegend, Enge im Kopf, Schwindelgefühl, Schmerzen und ein taubes Gefühl an der Innenseite beider Arme.

Es fand sich eine Cyanose. Die Milz war bis zum Nabel vergrössert. Ausgeprägte Gangrän einer Zehe, beginnende Gangrän anderer Zehen. Es kam zu verschiedenen Dyspnoeattacken, die sich mit Adrenalin gut beeinflussen liessen. Das Blutbild zeigte 6,5 Mill. Erythrocyten bei einem Hb-Wert von 106 %. Die Leukocyten betrugen 18 400, die Thrombocyten waren auf 1,82 Mill. erhöht. Die Autoren vermuteten, dass die Fuss- und Lungenarterien durch thrombotische Prozesse verändert waren.

bb) Die monohämorrhagophilen thrombocythämischen Polycythämien

1920 wurde von DI GUGLIELMO (71) ein Krankheitsbild beschrieben, das durch Polyglobulie, einen leukämoiden Blutbefund bei den Neutrophilen, Vermehrung der Thrombocyten und das Auftreten von Knochenmarkriesenzellen im strömenden Blute gekennzeichnet ist. Es ist dies die erste Beschreibung einer Thrombocythämie überhaupt. GUGLIELMO selbst nannte die Anwesenheit von Megakaryocyten im strömenden Blute "Piastrinämie". Nun fällt dieses Bild durch die offensichtlich grosse Zahl zirkulierender Megakaryocyten aus dem Rahmen der hier zur Besprechung kommenden Fälle, die wohl hier und da einzelne Megakaryocyten im peripheren Blute aufweisen können, auf die jedoch die Bezeichnung "Megakaryocythämie" oder "Piastrinämie" nicht zutreffen kann. Deshalb wird dieses von DI GUGLIELMO beschriebene Bild besser im Abschnitt über die Megakaryocythämien abgehandelt.

1936 berichtete DRAKE (47) über einen 65jährigen Mann, der wiederholt subcutane Blutungen erlitt. Er hatte zunächst 5,8 Mill. Erythrocyten, später 4,5 bis 5,0 Mill. Die Leukocyten lagen zwischen 22 000 und 33 000, davon waren 82 bis 92 % neutrophile Polymorphkernige. Die Thrombocytenzahlen schwankten zwischen 1,0 und 2,58 Mill. Vereinzelt wurden auch Megakaryocyten im Ausstrich beobachtet. DRAKE hielt diesen Fall für die Kombinationsform einer Leukämie mit einer Thrombocythämie. Wir möchten uns jedoch lieber der Ansicht von DAMESHEK (39) anschliessen, der in diesem Bild eine thrombocythämische Polycythämie sah. Wenn auch die Leukocy-

ten vermehrt sind, so meint er, und Myelocyten, ja sogar Meyloblasten manchmal sichtbar sind, sollte man doch nicht so unweise sein, hier eine Leukämie zu diagnostizieren, wenn doch alle anderen Blutbefunde typisch für eine Polycythämie sind. Bei der Polycythämie besteht ja ohnehin eine Leukocytose und auch eine starke Linksverschiebung der Neutrophilen ist gar nicht so selten.

UOTILA (202) beschrieb 1938 einen Fall, von dem er glaubte, ihm liege ätiologisch eine mangelhafte Hemmfunktion der Milz zugrunde. Es würde sich also um eine sekundäre Polyglobulie, Leukocytose und Thrombocythämie handeln.

Der 64jährige Patient litt an einer starken hämorrhagischen Diathese. Die Milz war nicht vergrößert. Die Erythrocyten waren bis auf 7, 8 Mill. vermehrt und zeigten Howell-Jolly-Körperchen, die bekanntlich als Zeichen einer mangelhaften oder erloschenen Milzfunktion gelten und u. a. nach Splenektomien und bei vaskulärer Schrumpfmilz auftreten. Es bestand eine Leukocytose von 40 000 mit überwiegend Neutrophilen, einer Monocytose und einer Eosinophilie bis zu 10 %. Die Plättchen schwankten zwischen 500 000 und 5 Millionen und wiesen verschiedene morphologische Atypien auf. Der Knochenmarksbefund schloss das Bestehen einer Leukämie aus, erbrachte aber eine Hyperplasie des Megakaryocytenapparates, bei dem verschiedene pathologische Veränderungen sichtbar waren. Ausser der hämorrhagischen Diathese bot der Patient noch folgende klinische Symptome: Dyspnoe, Glossitis und Arteriosklerose.

Wie FANGER und MA (56) berichten, hat SÖDERSTRÖM (188) 1946 eine monohämorrhagische thrombocythämische Polycythämie bei einem 63jährigen Mann mitgeteilt. Es fanden sich 4, 9 bis 5, 6 Mill. Erythrocyten, 12 000 bis 13 000 Leukocyten und 1, 2 bis 2, 2 Mill. Thrombocyten. Die Milz war vergrößert.

MORTENSEN (152) veröffentlichte 1948 folgenden Fall: Ein 64 Jahre alter Mann neigte seit seiner Jugend dazu, nach kleinen Verletzungen stark zu bluten. Oft war bei ihm schweres Nasenbluten und verschiedentlich Haematemesis und Melaena aufgetreten, wobei der Hb-Wert erheblich absank. Während der letzten Jahre hatten sich zudem Symptome einer Gastroduodenitis gezeigt. Seit seinem 57. Lebensjahr litt er unter einer Claudicatio intermittens auf der Grundlage einer Arteriosklerose, wie durch eine Röntgenuntersuchung nachgewiesen wurde.

Im Alter von 59 - 60 Jahren hatte er eine Polycythämie mit 7 bis 9 Mill. Erythrocyten und 120 % Hb. Nach einer intestinalen Blutung drei Jahre später fielen die Erythrocyten auf 2, 75 Mill. und das Hb auf 42 %.

Im Dezember 1945 diagnostizierte man auf Grund einer Knochenmarkuntersuchung eine chronisch-myeloische Leukämie und behandelte den Patienten mit Röntgenbestrahlungen. Thrombocytenzählungen, die nach dieser Behand-

lung angestellt worden waren, ergaben Werte um 3,5 Mill., ansteigend bis zu 6 Mill. Das Knochenmark zeigte zur selben Zeit eine Megakaryocytenvermehrung. Die Leukocytenzahlen lagen zwischen 20 und 50 000, und das Differentialbild wies immer eine ausgesprochene neutrophile Leukocytose auf. Die Eosinophilen waren zeitweise bis zu 12 % erhöht. Es wurden keine unreifen Zellen im peripheren Blute gefunden.

Gerinnungsanalyse: Blutungszeit 12 bis 20 min, Gerinnungszeit 4 bis 12 min, Prothrombinzeit normal, Fibrinogen 0,53 g%, Kapillarresistenz normal.

Keine Lymphknotenschwellungen, kein klinischer Anhalt für eine Milz- oder Lebervergrößerung. Nach der Röntgenbestrahlung fielen die Thrombocyten auf 1,5 Mill., die Blutungen liessen nach, der Patient wurde wieder arbeitsfähig.

SIEDE (187) teilte 1952 einen weiteren Fall mit. Bei über 3,0 Mill. Thrombocyten bestand eine hämorrhagische Diathese. Die Erythrocyten waren auf 6,26 Mill. und die Leukocyten auf 71 400 vermehrt. SIEDE vermutete als Ursache der hämorrhagischen Diathese eine Störung der Plättchenfunktion. Die Blutungszeit war stark verlängert, die Plättchenagglutination nach JÜRGENS und NEUMANN erheblich verzögert. Das morphologische Korrelat der angenommenen Plättchenfunktionsstörung bestand in einer Anisocytose, schwacher oder fehlender Granulierung der Plättchen, in Riesenplättchen mit einem Durchmesser bis zu 7 μ , sog. Stab- und Wurstformen und sog. blauen Plättchen.

Das Knochenmark bot eine Hyperplasie sowohl des myelopoetischen, des erythropoetischen als auch des thrombopoetischen Apparates. Es fanden sich Megakaryoblasten, Promegakaryocyten und Megakaryocyten, die sich fast ausnahmslos von normalen Knochenmarksriesenzellen durch sehr auffällige färberische und gestaltliche Atypien unterschieden, nämlich durch: unscharfe Konturierung und Struktur der Megakaryocytenkerne, teilweise ausserordentlich vergrößerte Kernstrukturen, Auftreten zahlreicher ungewöhnlich grosser Nukleolen in den Kernen, Basophilie des Protoplasmas, Auftreten sog. hyaliner Promegakaryocyten. SIEDE schlägt vor, einen derartigen alle Knochenmarkssysteme betreffenden Hyperplasieprozess als "Panmyeloplasie" zu bezeichnen und will mit diesem Wort wohl dasselbe aussagen wie DI GUGLIELMO mit der Bezeichnung "totale Myelose" und KOPPASSY und KELEMEN mit dem Begriff "Panmyelose". Die Panmyeloplasie sei das Spiegelbild der Panmyelophthase. SIEDE stellt zur Diskussion, ob ein derartiger Hyperplasieprozess mit einem neoplastischen Vorgang zu identifizieren sei. Am Beispiel der Erythroleukämie wüssten wir, dass am haematopoetischen Apparat durchaus mehrere Systeme gleichzeitig tumorartig erkranken können.

1955 veröffentlichten WOODROW und COPE (208) den Fall einer 54jährigen Patientin, die acht Jahre lang unter Kopfschmerzen, Müdigkeit und wieder-

holtem Nasenbluten gelitten hatte. Im weiteren Verlauf hatte sich eine schwere hämorrhagische Diathese mit Ekchymosen, vaginalen Blutungen und chronischer Eisenmangelanämie entwickelt. Es fanden sich 4,9 Mill. Erythrocyten bei 58 % Hb und eine Leukocytose von 10 800. Die Thrombocytenwerte schwankten und erreichten schliesslich Werte bis zu 2,4 Mill. Gleichzeitig stiegen auch die Erythrocyten auf über 6 Mill. - unter Zunahme der hämorrhagischen Erscheinungen. Das Sternalmark war enorm zellreich und zeigte gesteigerte Neubildung aller Zellformen. Es fanden sich auch pathologisch geformte Megakaryocyten. Die Milz war bis zu 2 Querfinger unter dem Rippenbogen vergrössert. Die Blutungszeit betrug 2 min, die Gerinnungszeit 3 min.

Nach Verabfolgung von 4,5 mC P 32 fielen die Thrombocyten auf normale Werte, Milz und Leber liessen sich nicht mehr tasten. Sechs Monate nach der Behandlung fanden sich 466 000 Thrombocyten, 11 000 Leukocyten und ein Hb-Wert von 103 %. Blutungszeit 1 min, Gerinnungszeit 4 min.

Ein weiterer Bericht stammt von SPAET und MA (190) aus dem Jahre 1956. Die 71jährige Patientin, die wegen eines angeblichen blutenden Magenulcus verschiedentlich Bluttransfusionen erhalten hatte, bekam eine Serum-Hepatitis. In der Klinik traten wiederum starke gastrointestinale Blutungen auf, ohne dass sich ein Anhalt für ein Magengeschwür ergab. Wiederum musste Blut transfundiert werden. Später entwickelte sich ohne vorangegangenes Trauma ein Hämatom, das von der Hüfte bis zur Schulter reichte. Im Ganzen hatte die Frau in den letzten fünf Jahren 16 Blutepisoden erlitten. Man fand 10,0 Mill. Thrombocyten, 20 000 Weisse und einen Hb-Wert von 12 g%. Die Diagnose lautete "Anämische Polycythämie mit Thrombocythämie".

Die Frau erhielt nun 1000 r auf die Magenegend verabfolgt, um die Magensäureproduktion herabzusetzen. Zwei Jahre später - 1953 - zählte man 5,0 Mill. Thrombocyten und 30 000 Leukocyten. Man gab ihr nun eine Ganzkörperbestrahlung von 35 r, um die Plättchenzahl zu vermindern. In den darauffolgenden zwei Jahren blieb die Patientin von Blutungen verschont. 1955 trat eine spontane massive Epistaxis auf. Die Milz war genau bis zum Rippenbogenrand vergrössert. Die Knochenmarkuntersuchung ergab eine Hyperplasie der Erythro- und Thrombopoese. Im peripheren Blut waren 10,0 Mill. Thrombocyten und ca 40 000 Leukocyten. Der Hb-Wert betrug 16 g%. Der sog. "buffy coat" im Hämatokrit (= "Thrombocytokrit"), der normalerweise zu klein ist, um beurteilt zu werden, machte über 5 % der Blutsäule aus.

Gerinnungsanalyse: Duke 4 min, Lee-White 12 min, Prothrombin 80 bis 90 %, Serum-Prothrombin nach WARE und STRAGNELL 6 %, Plasmafibrinogen 770 mg%. Retraktion normal, Rumpel-Leede negativ. Thrombocyten im TGT in Normalkonzentration normal aktiv, in Originalkonzentration stark gerinnungshemmend wirksam. (Weiteres im Kapitel über die Gerinnungsstörungen).

Die Patientin wurde später mit 4 mC P 32 behandelt, woraufhin die Plättchen auf normale Werte fielen.

Kürzlich (1958) haben LEVINSON und MA (126) eine höchst merkwürdige Erkrankung beschrieben. Ein 19jähriges Mädchen hatte nach Tonsillektomie starke Nachblutungen erlitten und deswegen vier Bluttransfusionen erhalten. Sie hatte ferner starke Menstrualblutungen, Dyspnoe bei Anstrengungen, Husten und eine leichte Cyanose. Es fanden sich im Blute 6,33 Mill. Rote bei 15,7 g% Hb, 20 250 Weisse, davon waren 1 % Jugendliche, 55 % Neutrophile, 12 % Eosinophile, 12 % Basophile, 20 % Lymphocyten. Die Thrombocyten waren auf über 3 Mill. vermehrt. Das Differentialbild des Knochenmarksausstrichs war im wesentlichen normal - abgesehen von einer Megakaryocytenvermehrung.

Blutungszeit 5 min, Lee-White 9 min, Retraktion und Kapillarresistenz normal.

Das Röntgenbild der Lunge zeigte eine starke bilaterale, diffuse, kleinknotige Infiltration, deren Wesen unklar blieb.

Plötzlich traten hohes Fieber und Schmerzen im Thorax auf. Man verabreichte Antibiotika. Nach einer Leberbiopsie, die keinen pathologischen Befund ergab, kam es zu einem Spannungspneumothorax, den man dadurch beseitigen konnte, dass man durch einen intrapleurale Katheter den nötigen Unterdruck herstellte. Man führte ferner eine Thoracotomie durch und machte eine Probeexcision aus der Lunge. Man erhielt ein amorphes acidophiles Material, das die Alveolen ausfüllte. Die Alveolarsepten waren verdickt. Kulturen negativ.

Die Patientin wurde in relativ gutem Zustand entlassen, kam allerdings drei Tage später in die Klinik zurück. Es hatten sich Fieber, Erbrechen, Dyspnoe und Cyanose eingestellt. Die Antibiotika-Therapie blieb ohne Erfolg. Die Kombination mit Cortison brachte allerdings eine gewisse Besserung, jedoch stiegen die Leukocyten stark an. Nach Absetzen des Cortisons kehrte das Fieber zurück. Jetzt wurde für 10 Tage Myleran eingesetzt, das weder das Fieber noch die Hepatosplenomegalie beeinflusste. Jedoch fielen die erhöhten Erythrocyten- und Leukocytenzahlen. Wenig später starb die Patientin.

Die Autopsie förderte ein diffuses intraveoläres nichtzelluläres Coagulum in den Lungen zutage. Im Knochenmark fand sich eine erhebliche Vermehrung der Megakaryocyten.

Die Autoren stellten nun die Diagnose "idiopathische hämorrhagische Thrombocythämie", nachdem sie zuvor den Verdacht auf eine chronische Myelose geäußert hatten. Unseres Erachtens wird jedoch die Diagnose "Monohämorrhagophile thrombocythämische Polycythämie" den Blutbefunden eher gerecht.

Was nun den seltsamen Lungenbefund betrifft, so ist seine Genese bisher noch nicht geklärt. Die Autoren erwägen, ob nicht vielleicht ein Zusam-

menhang zwischen den beiden sehr seltenen Krankheiten bestehen könnte, zwischen der Thrombocythämie und dem nichtzellulären intraalveolaren Coagulum. Die Autoren knüpfen an die Mitteilungen von SCHWARZ (183) und von BIERMAN (21) an, dass die Megakaryocyten in der Lunge gefiltert werden und dass die Lunge ein Plättchenreservoir darstellt. Daher könnte es möglich sein, so folgern sie, dass die Destruktion einer extrem hohen Zahl von Plättchen in der Lunge zur Bildung eines lipoidreichen Coagulums führt, da ja zudem bekannt sei, dass der Lipoidgehalt fast 15 % des Plättchentrockengewichts ausmacht. Andererseits wäre denkbar, dass hier, wie SCHWARZ (184) überhaupt vermutet, die Megakaryocytose und Thrombocytose eine Folge der Anoxämie wäre. Eine solche hat bei der Patientin bestanden und ist durch eingehende Untersuchungen nachgewiesen.

Auf diese Literaturübersicht folgt ein Bericht über eine Patientin, die im hämostaseologischen Labor (Priv.-Doz. Dr. R. MARX) der I. Medizinischen Universitätsklinik München untersucht worden ist.

Patientin A m a n d a F.

Die 1885 geborene Patientin war, wie sie angibt, als junges Mädchen blutarm und hat häufig Nasenbluten gehabt. Sie litt auch unter gehäuften Mandelentzündungen. 1908 machte sie ihre erste Pleuritis mit, 1924 ihre zweite. 1939 traten Nierenkoliken auf. Auf der linken Seite wurde ein Stein festgestellt. Sonst war sie immer gesund.

1953 musste sie zweimal Blut spucken. Bei einer Lungenuntersuchung konnte jedoch keine Ursache dafür gefunden werden. Zur selben Zeit merkte sie auch, dass leichter als früher blaue Flecke auftraten, wenn sie sich gestossen hatte. Verschiedentlich hatte sie jetzt auch langdauerndes heftiges Nasenbluten.

1956 erkrankte sie an einem Magen-Darm-Katarrh und einem juckenden Hautausschlag. Zwei Jahre später bekam sie eine Grippe, von der sie sich nur langsam erholte. Nach einer Campolon-Injektion bildete sich ein so grosses Hämatom in der rechten Glutäalmuskulatur, dass eine chirurgische Behandlung erforderlich wurde. Während des stationären Aufenthaltes kam eine Pneumonie hinzu, weswegen die Patientin in die Medizinische Poliklinik der Universität München verlegt wurde. (Stationärer Aufenthalt vom 31.10.1958 bis zum 2.1.1959).

Hier fand man die Patientin in einem ausgesprochen schlechten Ernährungszustand. Das Herz war deutlich nach links vergrößert und aortenkonfiguriert. Lautes systolisches Geräusch, besonders stark über der Herzspitze. Der untere Leberrand stand 3 1/2 Querfinger unter dem Rippenbogen, die Milz war tastbar. Bei der Röntgenuntersuchung konnten Konkremente in der Gallenblase nachgewiesen und im linken Nierenbecken vermutet werden. RR 150/70.

Blutbild: 4,01 Mill. Erythrocyten, 57 % Hb. Unter der Eisentherapie stiegen die Erythrocyten innerhalb von 5 Wochen auf 6,0 Mill. und der Hb-Wert auf 92 %. 20 000 bis 30 000 Leukocyten mit annähernd normalem Differentialbild.

Sternalpunktion: Myeloblasten 1,6 %, Promyelocyten 14,6 %, Myelocyten 17,0 %, Jugendliche 20,6 %, Stabkernige 22,2 %, Segmentierte 17,0 %, eosinophile Myelocyten 1,6 %, eosinophile Jugendliche 0, eosinophile Stabkernige 0,4 %, eosinophile Segmentierte 0,6 %, Mastzellen 0,8 %, Monocyten 1,6 %, Lymphocyten 2,0 %, Proerythroblasten 0,6 %, basophile Makroblasten 1,8 %, polychrome Makroblasten 1,2 %, basophile Normoblasten 0,6 %, polychrome Normoblasten 13,0 %, oxyphile Normoblasten 2,0 %. Megakaryocyten ++++.

Gerinnungsanalyse: 1,2 Mill. Thrombocyten, Duke 8 min 20 sec, Lee-White 10 min, Prothrombinindex 65, Faktor VIII im TGT normal, serumständige Faktoren der Vorphase im TGT vermindert, TEG: $r = 9$ min, $k_1 = 4$ min, $m_E = 184$, Pseudofibrinolyse.

Thrombocyten-Metamorphogramm nach MARX, KÖPPEL, KÖHL und KREITER: Stadium I 0 %, Stadium II 13 %, Stadium III 7 %, Stadium IV 80 % (= normal).

Leberfunktion: Ausser einer schwach positiven Cadmium- und Germanin-Reaktion und einer leichten Albuminverminderung in der Elektrophorese (48,8 %) wurden normale Befunde erhoben. Auch der Bromsulphthalein-Test war normal.

Harn: Im Sediment fanden sich häufig zahlreiche Erythrocyten. Bis zu 0,3 o/oo Eiweiss nach Esbach.

Auch die Benzidinprobe im Stuhl war mehrfach positiv.

Während des stationären Aufenthaltes bildete sich ein Harnröhrenabszess, der operativ behandelt wurde. Neun Tage nach der Operation kam es zu einer starken Nachblutung.

Nach der Entlassung aus der Klinik fühlte sich die Patientin immer müde und schwach. Meist lag sie daheim im Bett. Im März 1960 kam es ohne ersichtlichen Anlass zu einem riesigen Hämatom, das sich subcutan über den ganzen Rücken ausbreitete. Eine neuerliche Aufnahme in die Medizinische Poliklinik wurde erforderlich.

Blutbild: Bei der Aufnahme zählte man 7,3 Mill. Erythrocyten, 110 % Hb, 12 o/oo Reticulocyten und 20 530 Leukocyten.

Wenig später stiegen die Erythrocyten auf 7,75 Mill. und der Hb-Wert auf 127 %. Es wurde ein Aderlass (450 ccm) ausgeführt.

Blutbild am 29.4.1960: 6,02 Mill. Erythrocyten, 97,5 % Hb, 27 850 Leukocyten, 3,2 % Stabkernige, 84,0 % Segmentkernige, 1,2 % Basophile, 5,6 % Eosinophile, 2,8 % Lymphocyten, 3,2 % Monocyten.

BKS nach Westergreen: 0/0

Serumbilirubin, Serumeiweisslabilitätsproben und Elektrophorese lagen im Normbereich.

TABELLE 5 Thrombocythämische Polycythämien

Autor	Alter, Geschl.	Erythrocyten in Millionen	Leukocyten in Tausend	Thrombocyten in Millionen	Blutungen, bosen megalie	Throm- Spleno-
Monothrombophile thrombocythämische Polycythämien						
ROWLANDS u. VAIZEY, Fall 2	40 w	5,5 - 7,1	8 - 18	0,5 - 1,8	+	+
Monohämorrhagophile thrombocythämische Polycythämien						
DI GUGLIELMO	47 w	7,5	20	vermehrt	+	+
DRAKE	65 w	4,5 - 5,8	20 - 30	1,0 - 2,6	+	+
UOTILA	62 m	3,8 - 7,3	14 - 43	1,0 - 5,0	+	-
SÖDERSTRÖM	63 m	4,9 - 5,6	12 - 13	1,2 - 2,2	+	+
MORTENSEN	69 m	2,7 - 9,8	21 - 54	1,5 - 6,0	+	-
SIEDE	? ?	6,26	71	über 3,0	+	?
WOODROW u. COPE	54 w	4,9 - 6,0	10	bis 2,4	+	+
SPAET u. MA	71 w	Hb 12-16 g%	20 - 40	5,0 - 10,0	+	-
LEVINSON u. MA	19 w	6,3	20 - 45	über 3,0	+	+
Pat. Amanda F.	75 w	4,0 - 7,7	20 - 30	1,2 - 1,6	+	+

Es kamen nun Blutungen aus der Harnröhre hinzu (ein Jahr zuvor hatte man dort einen Abszess operiert). Die Patientin gab ferner Schmerzen in der rechten Gesäßmuskulatur an. Objektiv war dort eine Schwellung festzustellen. An den Extremitäten erschienen subcutan gelegene kleine Knötchen, um die sich ein bis zwei Tage später ein blauer Fleck bildete. Vielleicht handelte es sich hierbei um Thrombosierungen, die kleine Hautblutungen zur Folge hatten.

Gerinnungsanalyse: 11. 5. 1960

1 236 000 Thrombocyten, Duke 3 min 26 sec, Lee-White 10/14 min, Prothrombinindex 49, Faktor V 35 %, Faktor VII 41 %, Thrombocyten im TGT in Normalkonzentration normal bis leicht vermindert aktiv. Bei Verwendung der Thrombocyten in Originalkonzentration wurden übernormal kurze Gerinnungszeiten erzielt. (Weiteres im Kapitel über die Gerinnungsstörungen).

Retraktion nach Benthau normal bis übernormal gut. TEG: $r = 12$ min, $k_1 = 6$ min, $m_E = 117$, Pseudofibrinolyse. Rumpel-Leede negativ.

cc) Die thrombophilen und hämorrhagischen thrombocythämischen Polycythämien

LEBEL (116) hat eine solche 1947 beschrieben. Der 57jährige Patient hatte schon mehrere Jahre hindurch Symptome einer abnormen Blutungsneigung gezeigt. In letzter Zeit waren bei ihm kurz aufeinander drei Episoden gefolgt, in denen spontan Hämatome und venöse Thrombosen in der rechten Extremität aufgetreten waren. Gleichzeitig war es zu Hämaturie und Meläna gekommen.

Bei der Untersuchung fand man einen Milztumor, aber keine vergrößerten Lymphdrüsen. Das periphere Blut bot eine excessive Thrombocytenvermehrung, eine ausgesprochene Leukocytose und Polyglobulie.

Erythrocyten 6,83 Mill., Hb 110 %, Leukocyten 44 000 (3 % Stabkernige, 83 % Segmentkernige, 3 % Eosinophile, 5 % Monocyten, 6 % Lymphocyten), einige Normoblasten. Thrombocyten 1,2 Mill.

Die Sternalpunktion zeigte ein hyperplastisches Mark mit einer erheblich vermehrten Zahl von Knochenmarksriesenzellen.

Gerinnungsanalyse: Blutungszeit 3 min, Gerinnungszeit 100 sec, Prothrombinindex 95, Fibrinogen 0,35.

Über einen weiteren Fall berichtet HOLST (88). Es traten bei dem 45jährigen Manne vorübergehende Lähmungen der Beine mit Paraesthesien auf. Er erlitt ferner einen plötzlichen Ausfall des unteren Gesichtsfeldes des rechten Auges. Bei der Untersuchung des Augenhintergrundes sah man einen Spasmus in den Verzweigungen der rechten oberen temporalen Arterie, dagegen fand man keine Hämorrhagien oder Exsudationen und keine venöse Stase.

Die Blutungsneigung äusserte sich in Haematemesis, Melaena und Epistaxis. Ferner klagte der Patient über starke Müdigkeit. Die Milz war etwas vergrössert.

Blutbefunde: 3,6 bis 5,9 Mill. Erythrocyten, 19 bis 31 000 Leukocyten, 0,6 bis 0,9 Mill. Thrombocyten. Blutungszeit: 0,5 bis 2 min, Gerinnungszeit 1,5 min, Prothrombinzeit normal, Kapillarproben negativ.

Aus dem Jahre 1956 stammt schliesslich eine Arbeit von GOUDSMIT (69), die sich mit einer 76jährigen Frau beschäftigt, bei der eine Anämie beobachtet worden war. Die Patientin klagte über zunehmende Müdigkeit und ein Schweregefühl im Bauch.

Milz und Leber waren beide zwei Querfinger breit unter dem Rippenbogen tastbar. Die weitere Untersuchung ergab okkultes Blut im Stuhl, für das sich jedoch weder durch Röntgenuntersuchungen noch durch eine Rectoskopie eine Ursache beibringen liess. Man fand im peripheren Blut ca. 4;0 Mill. Erythrocyten bei einem Hb von 53 %, 14 500 Leukocyten mit 3 % Stabkernigen, 86 % Segmentkernigen, 1 % Eosinophilen, 6 % Lymphocyten und 4 % Monocyten. Bei den Erythrocyten wurde Hypochromie, Anisocytose, Poikilocytose und Polychromasie festgestellt. Im Ausstrich fanden sich auch morphologisch auffällige Thrombocyten.

Eines Tages trat schwarzgefärbter Stuhl auf. Eine Untersuchung der Blutungszeit, Gerinnungszeit, Prothrombinzeit und der Kapillarresistenz ergab normale Werte. Die Thrombocyten betrugen 1,806 Mill. Das weisse Blutbild entsprach im wesentlichen dem oben angegebenen. Dennoch wurde die Diagnose "neutrophile Leukämie" gestellt und eine Behandlung mit Myleran und Urethan durchgeführt, in deren Verlauf die Leukocyten und Thrombocyten auf normale Werte fielen, während die Erythrocyten und der Hb-Wert stiegen. Gleichzeitig liessen die Blutungen nach. Zwischendurch hatte die Patientin einmal einen Lungeninfarkt erlitten.

GOUDSMIT kam schliesslich zu der Auffassung, nachdem auch der Sternalmarkbefund gegen eine Leukämie sprach - er zeigte als einzigen abnormen Befund eine Megakaryocytenvermehrung - dass es sich im vorliegenden Falle wohl um eine thrombocythämische Polycythämie handelte, die durch starke Blutungen anämisch geworden war.

c) Die thrombocythämischen chronisch-myeloischen Leukämien

Veränderungen der Plättchenzahl sind für alle Formen der Leukämien beschrieben. Akute Leukämien gleich welcher Art pflegen mit Thrombopenie einherzugehen (HITTMAYER (86)). Auch chronische Lymphadenosen zeigen für gewöhnlich eine Verminderung der Plättchenzahl (HITTMAYER (86)). Ausnahmen von dieser Regel wurden jedoch beobachtet (ARNETH (12)). Dagegen ist die chronisch-myeloische Leukämie durch Plättchenreichtum ausgezeichnet (HITTMAYER (86)).

TABELLE 6 Thrombophile und hämorrhagische thrombocythämische Polycythämien

Autor	Alter	Geschl.	Erythrocyten in Millionen	Leukocyten in Tausend	Thrombocyten in Millionen	Blutungen	Thrombosen	Spleno- megalie
LEBEL	57	m	5,6 - 7,0	32 - 44	0,4 - 1,2	+	+	+
HOLST	45	m	3,6 - 5,9	19 - 31	0,6 - 0,9	+	+	+
GOUDSMIT	76	w	4,0	14	1,8	+	+	+

Plättchenverminderungen bei chronisch-myeloischer Leukämie, wie ARNETH (12) sie für die Regel hält, scheinen dagegen nach anderen Untersuchungen nicht so häufig zu sein. Freilich scheint nach der anfänglich regelhaft vorhandenen Thrombocytose im Endstadium der Krankheit eine Verminderung der Plättchenzahlen häufiger beobachtet zu werden, wobei dann gleichzeitig hämorrhagische Diathesen auftreten können (HEILMEYER (79)). Die Blutungsneigung bei myeloischer Leukämie geht jedoch nicht nur auf eine Verminderung der Plättchenzahl zurück, sondern es werden auch häufig Verminderungen plasmatischer Faktoren gefunden. So können beispielsweise das Prothrombinpotential, die Faktoren V und VII und die serumständigen Faktoren der Vorphase mehr oder minder herabgesetzt sein. Hinzu kommen durch leukämische Wandinfiltrationen hervorgerufene Läsionen der Gefässe mit erhöhter Fragilität und Permeabilität (MARX (138)).

Die Thrombocytose bei der chronisch-myeloischen Leukämie kann man allerdings nicht zur Vermehrung der weissen Blutkörperchen in Parallele setzen, da nur spärlich blutunreife Thrombocyten ausgeschwemmt werden (STAHL (192)). Regelmässig erscheinen auch einige Megakaryocyten im Blut der Patienten mit chronisch-myeloischer Leukämie. (SCHWARZ (182), OELHAFEN (159), NAEGELI (154, 155)).

Sind also Thrombocytensteigerungen bei chronisch-myeloischer Leukämie die Regel, so ist doch das Auftreten ausgeprägter Thrombocythämien mit Plättchenzahlen über einer Million ein seltenes Ereignis. Sie scheinen auch erheblich seltener zu sein, als von manchen Autoren angegeben wird. Wenn man strengere kritische Masstäbe anlegt, als das oft getan wird, wird man starke Linksverschiebungen, wie sie bei der Polycythämie vorkommen und wie sie auch für reaktive extramedulläre Blutbildungen z. B. bei Osteomyelosklerose und ähnlichen Krankheitsbildern charakteristisch sind, nicht den myeloischen Leukämien zurechnen dürfen. Durch den Nachweis der alkalischen Leukocytenphosphatase gelingt es neuerdings auf einfache Weise diese Zustände von den echten Leukämien abzutrennen. (Bei Leukämie-Leukocyten ist der Gehalt an alkalischer Phosphatase stark herabgesetzt oder fehlt. Demgegenüber sind die Leukocyten bei reaktiver extramedullärer Myelopoese reich an alkalischer Phosphatase). Zudem kann man Leukämien mit einer starken Ausschwemmung von Megakaryocyten von den typischen myeloischen Leukämien sondern und als sog. "Megakaryocytenleukämien" zusammenfassen.

Wir haben uns bemüht, die Fälle nach diesen Gesichtspunkten zu ordnen und fanden, dass nur relativ wenige Thrombocythämien, die mit einer typischen chronisch-myeloischen Leukämie kombiniert auftraten, beschrieben worden sind.

aa) Monothrombophile thrombocythämische chronisch-myeloische Leukämien

Eine solche findet sich in einer Arbeit von ZADEK und BURG (214) über "Innenkörperperanämien" aus dem Jahre 1930. Bei der 41jährigen Patientin wurde zufällig eine Geschwulst in der linken Leibseite entdeckt. Wegen Ver-

dacht auf M. Banti wurde die vergrösserte Milz entfernt. Histologisch ergab sich eine myeloische Metaplasie der Milz und kein Anhalt für einen M. Banti. Das Blutbild war damals subleukämisch.

Ein Jahr später traten ein Tonsillarabszess und Unterschenkelvenenthrombosen auf. Die Erythrocytenzahl betrug 3,8 Mill. bei einem Hb von 78 %. Der Färbindex war 1,02, es bestand also eine hyperchrome Anämie, wie das bei Leukämien nicht selten vorkommt. Man sah Normoblasten, Howell-Jolly-Körperchen, Mikro- und Makrocyten, Anisocytose, Poikilocytose und Polychromasie. 17 600 Leukocyten, davon waren 3,2 % Myeloblasten, 7 % Promyelocyten, 5 % Myelocyten, 6,4 % Metamyelocyten, 10 % Stabkernige, 24 % Segmentkernige, 0,2 % basophile Myelocyten, 1,4 % basophile Reife, 29,6 % Lymphocyten, 13 % Monocyten. Thrombocyten 1 905 000 in allen Grössen.

Blutungszeit 7 min, Gerinnungszeit 6 bis 13 min.

Die Patientin befand sich dabei leidlich und ging ihrer Arbeit nach. Auf Röntgentiefentherapie besserte sich das Blutbild. Die Thrombocyten fielen auf 420 000.

Die Autoren stellen zur Diskussion, ob es sich hier um eine chronische aleukämische Myelose oder um eine extramedulläre reaktive Blutbildung handele, die unter dem Einfluss der Milzentfernung besonders deutlich geworden sei.

bb) Monohämorrhagophile thrombocythämische chronisch-myeloische Leukämien

Unter den 5 von HARDISTY und WOLFF (75) mitgeteilten Fällen befindet sich auch eine thrombocythämische chronisch-myeloische Leukämie (Fall 4).

Die 53jährige Patientin wurde wegen schwerer Melaena und Haematemesis ins Krankenhaus eingewiesen. Später kam es noch zu Nasenbluten, zu einem Unterlippenhämatom nach Zahnextraktion und zu Hämatomen an den Einstichstellen intramuskulärer Injektionen.

Die Milz wurde damals - 1953 - tastbar, sie erreichte 1955 die Nabelhöhe. Die Thrombocytenzahlen schwankten zwischen 380 000 und 1,5 Mill., die Leukocyten bewegten sich zwischen 18 000 und 84 000 und stiegen schliesslich im Jahre 1955 auf 170 000, wobei der Anteil unreifer Zellen ständig zunahm und zuletzt 33 % betrug. Damals fanden sich 70 000 Normoblasten im peripheren Blut. Der Hb-Wert lag immer über 13 g%. Das Sternalmark war extrem zellreich mit Hyperplasie aller drei Systeme.

Gerinnungsanalyse: Blutungszeit bis zu 10 min verlängert, Gerinnungszeit, Prothrombinzeit, Prothrombinverbrauch, Thrombocytenagglomeration normal, Kapillarresistenz normal, Thrombocyten im TGT in Normalkonzentration vermindert, in Originalkonzentration normal aktiv.

Zwei weitere monohämorrhagophile thrombocythämische chronisch-myeloische Leukämien wurden von HERMANN (82) und REMDE und MA (171) mit-

geteilt. Beide Fälle wurden bereits im Kapitel über die monohämorrhagophilen essentiellen Thrombocythämien referiert, da es sich zunächst um solche gehandelt hatte und der Übergang in thrombocythämische chronisch-myeloische Leukämien erst später erfolgt war.

Hier ist ein Fall aus der Ambulanz des hämostaseologischen Labors (Priv.-Doz. Dr. R. MARX) der I. Medizinischen Universitätsklinik München anzufügen, den bereits KORINTH (108) 1957 veröffentlicht hat. Es ist ein 65jähriger Mann, bei dem seit eineinhalb Jahren eine chronisch-myeloische Leukämie von relativ gutem Reifungszustand bestand. Unter langfristiger Urethanbehandlung hatten sich die Thrombocyten von 150 000 auf 30 000 verringert. Bei der Aufnahme ins Rote Kreuz-Krankenhaus I (Prof. Dr. Diehl) in München bestand ein grosser Leber- und Milztumor. 4,39 Mill. Erythrocyten, 86 % Hb, 40 500 Leukocyten, davon 1 % Myeloblasten, 1 % Promyelocyten, 7 % Myelocyten, 4 % Jugendliche, 8 % Stabkernige, 62 % Segmentkernige, 2 % Eosinophile, 10 % Basophile, 1 % Lymphocyten. Sternalmark: Nicht sehr zellreiches Mark. Das erythropoetische System war quantitativ reduziert, leicht linksverschoben. Erhebliche Hyperplasie des granulopoetischen Systems bei angedeuteter Rechtsverschiebung. Thrombopoetisches System zahlenmässig vermindert, dabei Verschiebung von den Megakaryoblasten zu den Megakaryocyten, zugunsten der letzteren. Gewisse pathologische Veränderungen in der Morphologie waren erkennbar, einzelne Zellen zeigten Chromatininhomogenität und Verklumpungen oder grosse Vakuolen im Kern. Es fanden sich ausserordentlich reichlich Thrombocyten, meist zu grossen Haufen zusammengelagert.

Die Thrombocytenzahl war auf 1 286 270 vermehrt. Die Thrombocyten lagen im Ausstrich in teilweise sehr massiven Agglutinationen. Anisocytose mit Riesformen bis 4,5 μ und Mikroformen von 1,2 μ . Die Granulierung der Plättchen war verschieden grob. Es zeigten sich Granulationsverklumpungen.

Gerinnungsanalyse: Duke 4 1/3 min, Lee-White 7 min, Gerinnungsfaktoren (Komplex und Quick) 57,1 %, nach Vitamin K 54,5 %, Prothrombin 77 % (quantitativ), Faktor V 72 %, Faktor VII 49 %, Faktor VIII normal, Faktor IX und X -, Aktivität 92 %.
TEG: r = 3 min, k_1 = 1 min, m_E = 122.

Der Patient verstarb an einer akuten Stammhirnblutung.

cc) Thrombophile und hämorrhagische thrombocythämische chronisch-myeloische Leukämien

Bei dem Fall von Mc CABE und MA (130), der hier angeführt werden muss, handelte es sich um den Übergang aus einer essentiellen Thrombocythämie. Er wird darum im Kapitel über die thrombophilen hämorrhagischen essentiellen Thrombocythämien referiert.

TABELLE 7 Thrombocythämische chronisch-myeloische Leukämien

Autor	Alter	Geschl.	Erythrocyten ¹ in Millionen ²	Leukocyten ³ in Tausend	Thrombocyten ⁴ in Millionen	Blutungen	Thrombosen	Splenomegalie
Monothrombophile thrombocythämische chronisch-myeloische Leukämien								
ZADEK u. BURG	41	w	3,8	17	1,9	-	+	Zustand nach Splenektomie
Monohämorrhagophile thrombocythämische chronisch-myeloische Leukämien								
HARDISTY u. WOLFF, Fall 4	53	w	Hb 13 g%	18 - 84	0,4 - 1,5	+	-	+
HERMANN	80	m	Hb 8,5 g%	20 - 44	1,0 - 3,0	+	-	Übergang aus einer essentiellen Thrombocythämie
REMDE u. MA	67	w	3,8	25 - 88	1,8 - 5,6	+	-	Übergang aus einer essentiellen Thrombocythämie
KORINTH	65	m	4,4	40	1,2	+	-	+
Thrombophile und hämorrhagische thrombocythämische chronisch-myeloische Leukämien								
Mc CABE u. MA	43	m	3,1 - 4,1	5 - 314	0,1 - 6,3	+	+	Übergang aus einer essentiellen Thrombocythämie

d) Anhang:

Die Megakaryocythämien und Megakaryocytenleukämien

Wie schon erwähnt, treten vereinzelte Megakaryocyten regelmässig bei chronischen Myelosen im Blute auf (NÄGELI (154, 155), SCHWARZ (182), ÖLHAFEN (159), KAZNELSON (99), HEILMEYER (79)). Jedoch kommt es auch bei der Polycythämie und bei der perniziösen Anämie vor, dass Knochenmarksriesenzellen im Blute erscheinen (NÄGELI (155)). Zuweilen wurden Megakaryocyten auch bei sekundären Anämien, bei septischen Erkrankungen, Knochentumoren und bei essentieller Thrombopenie im peripheren Blute beobachtet. Dass bei den Thrombocythämien oft einzelne Knochenmarksriesenzellen ausgeschwemmt werden, wurde weiter oben schon berichtet.

Von diesen Krankheitsbildern, bei denen sich Megakaryocyten in geringer Zahl im Blute zeigen, sind jene Zustände zu trennen, die durch einen relativ hohen Anteil von Knochenmarksriesenzellen im strömenden Blute gekennzeichnet sind uns die als Megakaryocythämien bezeichnet werden. Die Megakaryocythämien treten teils zusammen mit Veränderungen der Leukopoese, teils kombiniert mit Hämoblastosen des roten Blutzellensystems auf. Nach der klinischen Erscheinungsform lassen sich die Megakaryocythämien folgendermassen einteilen:

1. Megakaryocytenleukämien
 - a) akute
 - b) chronische
2. Erythromegakaryocythämien
 - a) akute
 - b) chronische
3. Erythroleukomegakaryocythämien
 - a) akute
 - b) chronische

Eine chronische Erythromegakaryocythämie und eine akute Erythroleukomegakaryocythämie wurden unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben.

Die Erythromegakaryocythämien und die Erythroleukomegakaryocythämien können nun noch weitergehend differenziert werden, je nachdem ob die Hämoblastose der roten Reihe reifzellig oder unreifzellig ist.

Die Thrombocyten können bei den Megakaryocythämien sowohl vermindert als auch vermehrt, als auch in normaler Zahl vorhanden sein.

aa) Die akute Megakaryocytenleukämie

Über eine solche berichteten 1931 VON BOROS und KORENYI (26). Es handelte sich um eine 24jährige Frau, die innerhalb von 3 Wochen eine zunehmende Schwäche verspürte. Fieber trat auf. Milz und Leber waren vergrössert. Es bestand eine Anämie und starke Thrombopenie bei ausgeprägter hämorrhagischer Diathese. Die Leukocyten bewegten sich zwischen 100 000 und 200 000, davon waren zu-

nächst 5 % und ante finem 77 % "grosse unreife Lymphoidzellen", die von den Verfassern als Megakaryoblasten angesprochen wurden. Die Patientin verstarb nach wenigen Tagen. Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete: "megakaryocytaire Form der akuten leukämischen Myelose". Von verschiedenen Autoren (BODE (25), HEILMEYER (79)) wird allerdings bezweifelt, dass hier die beschriebenen Zellen tatsächlich Megakaryoblasten sind.

bb) Die chronische Megakaryocytenleukämie

Nach HEILMEYER (79) und ROHR (173) ist die Megakaryocytenleukämie eine Sonderform der myeloischen Leukämie und im wesentlichen durch eine Vermehrung der Riesenzellen im Mark und in den extramedullären Blutbildungsherden und eine deutliche myeloische Metaplasie charakterisiert. Die Megakaryocytenleukämien finden sich gelegentlich bei Zuständen mit hochgradiger Fibrose oder Osteosklerose des blutbildenden Knochenmarks, bei denen extramedulläre Blutbildungsherde auftreten: Der Anaemia leuco-erythroblastica mit Myelosclerosis (Typ Vaughan) und der osteosklerotischen Anämie der Erwachsenen (Typ Heudeck).

1922 beschrieb MINOT (149) den Fall einer 45jährigen Frau, die einen enormen Milztumor hatte und die Symptome einer Leukämie aufwies. Bei leichter Anämie bewegten sich die Leukocytenzahlen um 40 000, davon waren 18 % Megakaryocyten und 16 % Myelocyten. Die Blutplättchen waren stark vermehrt.

Im weiteren Verlauf der 2jährigen Beobachtungszeit hielt sich die Leukocytenzahl um 40 000, die Milz blieb trotz Radiumbestrahlung gross. Die Megakaryocyten verschwanden, während die unreifen weissen Zellen und die Thrombocytenzahlen schwankten. Das Allgemeinbefinden war gut.

Eine Beobachtung über eine nach Splenektomie aufgetretene Megakaryocytenleukämie und Thrombocythämie wurde 1933 von BRUGSCH (31) veröffentlicht.

Der 50jährige Patient hatte eine Hepatosplenomegalie. Die Milz wurde entfernt. Die histologische Untersuchung ergab eine Fibroadenie. Die Leber war zirrhatisch verändert.

6 Jahre nach der Operation trat plötzlich eine Verschlechterung des bis dahin guten Befindens ein. Neben einer Iridocyclitis kam es zu häufigem Nasenbluten und Bluterbrechen. Die Leber war bis zum Darmbeinkamm vergrössert. Es bestand ein Ascites und eine Schwellung der Beine. Der Tod trat unter Herzschwäche ein.

Das Blutbild wies ante finem 1,8 Mill. Erythrocyten, 25 % Hb, 92 000 Leukocyten und 2,5 Mill. Thrombocyten auf. Das Differentialblutbild der Leukocyten setzte sich wie folgt zusammen: 12 % Myelocyten, 16 % Stabkernige, 38 % Neutrophile, 2 % Eosinophile, 4 % Basophile, 2 % Monocyten und 4 % Lymphocyten. Auf 100 Leukocyten entfielen 53 Normoblasten und 2 Megablasten. Die Knochenmarksriesenzellen, die in den letzten Jah-

ren 7 % (auf 100 Leukocyten) betragen hatten, waren auf 12 % gestiegen. Die stark vermehrten Blutplättchen, die oft zusammengeballt um einen Megakaryocyten angetroffen wurden, zeigten verschiedene pathologische Formen. Die Zellgrösse schwankte zwischen der eines Megakaryocyten und der eines Punktes. Es fanden sich Wurst- und Kettenformen, grosse runde Plättchen mit hellblauer Farbe und azurgranulierte Plättchen. Es handelte sich hier offensichtlich um einen malignen Prozess, der alle drei Knochenmarkssysteme betraf - unter besonderer Bevorzugung der Leuko- und Thrombopoese.

Die Sektion ergab ein fibröses Knochenmark, das leukämische Infiltrate in mässiger Zahl aufwies, sowie eine Leberzirrhose mit gleichfalls mässigen Infiltraten.

Blutgerinnungszeit 5 Jahre nach der Operation zwischen 25 und 35 min, Blutungszeit 2 min, Rumpel-Leede immer negativ. Thrombosen waren nie beobachtet worden.

1939 beschrieben DOWNEY und NORDLAND (46) einen Fall von myeloischer Splenomegalie. Das Blutbild mit vielen Myeloblasten, unreifen Granulocyten, Normoblasten, Megakaryoblasten und atypischen Plättchen führte zur Diagnose "atypische myeloische Leukämie". Die stark vergrösserte Milz wurde entfernt. Sie enthielt zahlreiche Normoblasten, Myelocyten, Megakaryocyten und zeigte fibrosierte Partien. Ferner war es zu starken Blutungen ins Milzparenchym gekommen. Die Megakaryocyten, die in allen Entwicklungsstufen sehr zahlreich vertreten waren, fanden sich besonders in grossen tumorähnlichen Knoten der Pulpa.

Auf die Splenektomie folgte ein Anstieg der Megakaryoblasten und der oft atypisch geformten Plättchen im Blut.

Bei der Sektion zeigte sich, dass die Milz das einzige Organ war, das in den pathologischen Prozess einbezogen war. Die Leber und ein etwas vergrösserter Lymphknoten enthielten zwar wenige Megakaryocyten und Myelocyten, boten aber ebensowenig wie das Knochenmark das Bild einer myeloischen Leukämie. Das Knochenmark zeigte sogar weniger Megakaryocyten als normal. Es bestand keine generalisierte Lymphadenopathie.

Aus dem Jahre 1928 stammt eine Veröffentlichung von DUBINSKAJA (49) über die Riesenzellformen der Myelose. Ihre Mitteilung geht über 2 Fälle. Der erste, ein 46jähriger Mann, war an einer akuten Encephalitis gestorben. Leber und Milz waren vergrössert und zeigten eine deutliche myeloische Metaplasie mit einer starken Beteiligung der Riesenzellen, die sich von normalen Megakaryocyten durch Kernpolymorphie, Neigung zu Chromolyse und Pyknose unterschieden. Es wurden auch kernlose Riesenzellen gesehen, die nur aus einem homogenen wie hyalinisierten Protoplasma bestanden. Demgegenüber traf man im Knochenmark nur geringe Blutbildungsprozesse ohne irgendwelche pathologische Erscheinungen an. Das periphere Blutbild war

zwar aleukämisch, zeigte aber ein der myeloischen Leukämie entsprechendes Differentialbild: 8 % Myeloblasten, 4 % Myelocyten, 41 % Neutrophile, 2 % Eosinophile, 40 % Lymphocyten, 5 % Monocyten. Die Plättchenzahl war höher als normal, man sah viele pathologische Plättchenformen. Im peripheren Blute waren Megakaryocyten und Megakaryoblasten sichtbar.

Der zweite Fall betraf eine 48jährige Frau, der man die stark vergrößerte Milz entfernt hatte. Die Milz wog 3 000 g und wies eine myeloische Umwandlung mit einer grossen Zahl von Riesenzellen auf. Protoplasma und Kerne der Riesenzellen zeigten Neigung zur Nekrobiose. Die Leber war nicht tastbar.

Blutbild: 4,27 Mill. Erythrocyten bei einem Hb-Wert von 40 %. 23 000 Leukocyten, davon 1 % Myeloblasten, 5 % Myelocyten, 58 % Neutrophile, 2 % Eosinophile, 28 % Lymphocyten, 6 % Monocyten. In den Erythrocyten waren Howell-Jolly-Körperchen sichtbar. Die Plättchen waren vermehrt.

In der Arbeit von HITTMAIR (87) "Megakaryocytenleukämie und Osteomyelosklerose - ein einheitliches Krankheitsbild" findet sich der Bericht über einen weiteren Fall.

Die 43jährige Patientin hatte seit ihrer Kindheit eine grosse Milz. Als junges Mädchen litt sie unter abnormer Müdigkeit. Mit 35 Jahren hatte sie "Gallenkoliken" und einen Erschöpfungszustand. Damals zählte man 9 200 Leukocyten und stellte eine Linksverschiebung fest. 6 Jahre später wurde die 2 kg schwere Milz entfernt.

Nach der Operation erschienen Myeloblasten im Blut. Ein halbes Jahr später kam es zu einem erneuten Erschöpfungszustand. Die Leber, die zur Zeit der Splenektomie noch normal gross gewesen war, reichte jetzt bis zum Darmbeinkamm hinunter. Es bestand eine normochrome Anämie mit 7 % Normoblasten. Von 24 000 Leukocyten waren 14 % Myeloblasten. Wiederum ein halbes Jahr später fand man 12 % Megakaryoblasten und die gleiche Menge Megakaryocytenkerne. Die Thrombocyten waren vermehrt. Das Knochenmark erwies sich bei drei Punktionen als hypoplastisch, wobei jedoch die Megakaryocyten und Thrombocyten erheblich vermehrt waren.

1956 wurden von STECHER und SCHULZ (193) zwei Osteomyelosklerosefälle mitgeteilt.

Der eine Patient hatte mit 18 Jahren durch ein Trauma eine Milzruptur erlitten. Die Milz wurde entfernt. 23 Jahre später entwickelte sich eine chronische Myelose mit Leukocytenzahlen bis zu 80 000. Die Thrombocyten waren bis 3,5 Mill. angestiegen und zeigten gehäuft pathologische Formen. Ferner traten im Blute Megakaryocytenbruchstücke auf. Im Knochenmarkspunktat fand sich eine gesteigerte Erythropoese bei zurückgedrängter Myelopoese, sowie reichlich Megakaryocyten und Thrombocyten. Skelettveränderungen teils nach Art einer fleckigen Atrophie, teils nach Art einer Osteoskle-

rose wurden festgestellt. Lendenwirbelsäule, Tibia und Femur zeigten röntgenologisch eine Verdichtung der Kompakta mit Einengung des Markraumes im Sinne einer Osteosklerose.

Die Sektion des mit 46 Jahren verstorbenen Patienten ergab eine myeloische Umwandlung und Sklerosierung des Knochenmarks sowie myeloische Infiltrate in Nieren, Leber und Herzmuskel.

Der zweite Patient hatte früher eine Malariainfektion erlitten, war ausreichend behandelt worden, hatte sich jedoch nie mehr völlig erholt, obwohl Malariaplasmodien auch nach Provokation nie nachzuweisen waren. Die Milz wurde entfernt, sie zeigte Follikelatrophie, erhebliche Hyperplasie des Milzretikulums, starke Erythrophagie und Hämosiderose. Ein Jahr nach der Operation erlitt der Patient einen Herzinfarkt. Ausserdem stellte man eine Niereninsuffizienz fest. Bei einem Hb-Wert von 65 % betrugen die Leukocyten 14 000 und zeigten eine Linksverschiebung bis zu den Myeloblasten. Es fanden sich ferner nicht zählbar vermehrte Thrombocyten und Megakaryocytenbruchstücke, reichlich Normoblasten, Jolly-Körperchen und basophil punktierte Erythrocyten. Das Sternalpunktat zeigte eine gesteigerte Erythropoese, zurückgedrängte Myelopoese und eine enorme Vermehrung der Megakaryocyten und Thrombocyten.

Kurz darauf verstarb der Patient unter dem Bilde eines apoplektischen Insultes mit Halbseitenlähmung. Bei der Sektion sah man eine herdförmige, sehr ausgeprägte Hämatopoese mit Riesenzellen und zahlreichen Vorstufen der myelo- und erythropoetischen Reihe in der Leber, Osteosklerose der Wirbelkörper, Markhyperplasie des Femurschaftes und einen frischen Erweichungs-herd links.

Thrombosen und Hämorrhagien wurden weder im ersten noch im zweiten Falle beobachtet. Die Verfasser glauben nicht an das selbständige Auftreten der einer Megakaryocytenleukämie, sondern möchten ihr klinisches Erscheinungsbild immer dem Syndrom der Myelofibrose und Osteomyelosklerose zuordnen.

Über eine megakaryocytaire Myelose mit Osteosklerose, bei der es offensichtlich im peripheren Blut weder zum Auftreten von Megakaryocyten noch zu einer Plättchenvermehrung gekommen war, berichtet HEWER (83). In der vergrösserten Milz fanden sich tumorähnliche Herde myeloischen Gewebes mit vielen Megakaryocyten und einem hohen Anteil an Hämocytoblasten und primitiven Erythroblasten. Das Blutbild war aleukämisch.

Zwei ähnliche Fälle von aleukämischer megakaryocyitärer Myelose teilte LINDEBOOM (127) mit. Auch hier kamen Megakaryocyten im Blute nicht vor, die Thrombocyten waren nicht vermehrt. Das periphere Leukocytenbild zeigte eine myeloische Reaktion.

cc) Die akute Erythromegakaryocythämie

Dieses Krankheitsbild wurde 1956 von DI GUGLIELMO (73) zum ersten Male beschrieben. Im allgemeinen ist ja die akute Erythrämie von einer Verminderung der Megakaryocyten im Marke begleitet, die zu einer Thrombopenie mit hämorrhagischer Diathese führt, zuweilen tritt eine leukämische Komponente hinzu.

Im Gegensatz dazu steht die Krankheit eines 20jährigen Patienten, der während seines dreimonatigen Krankheitsverlaufes eine fortgeschrittene Anämie, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Fieber bis zu 39 Grad und eine sehr schnell erfolgende Milzvergrößerung zeigte. Das Knochenmark wies eine enorme Hyperplasie des erythropoetischen bei ausgeprägter Hypoplasie des leukopoetischen Systems auf. Die Reifungsstörung der roten Reihe zeigte sich in einer erheblichen Vermehrung der basophilen Erythroblasten unter starker Zurückdrängung der poly- und orthochromatischen Zellformen. Die Megakaryocyten zeigten eine Vermehrung auf der Stufe der basophilen Megakaryoblasten mit einer Kern- und Cytoplasmadegeneration ohne Störung der Plättchenbildung. Eine hämorrhagische Diathese bestand nicht. Bluttransfusionen, Prednison und Antibiotika konnten den tödlichen Verlauf nicht aufhalten.

dd) Die chronische Erythroleukomegakaryocythämie

1. mit einer reifzelligen Hämoblastose der roten Reihe

Dieses Krankheitsbild wurde 1920 gleichfalls zum ersten Male von DI GUGLIELMO (71, 72) beschrieben. Es ist zugleich die erste Beschreibung einer Thrombocythämie, wofür sich auch BODE (25) verbürgt. DI GUGLIELMO nannte das gemeinsame Auftreten von Megakaryocyten mit einer starken Vermehrung von Thrombocyten im Blute "Piastrinämie", so dass man im vorliegenden Falle auch von einer "Erythroleukopiastrinämie" sprechen kann. Das Blutbild der 47jährigen Patientin wies neben einer Polycythämie mit 7,5 Mill. Erythrocyten bei den auf 20 000 vermehrten Leukocyten eine leukämoide Reaktion auf. Die Blutplättchen waren vermehrt und zeigten viele pathologische Formen. Es fanden sich auch Megakaryocyten im strömenden Blute. Es bestand eine hämorrhagische Diathese.

Über einen ähnlichen Fall berichteten 1932 KRAUS und SCHILLER (109), die allerdings keine Angaben über die Plättchenzahl machten. Neben einer reifzelligen Hämoblastose der roten Reihe fand sich hier eine chronische aleukämische Myelose mit enormen Megakaryocytengehalt in den Organen. Die Verfasser bezeichneten das Krankheitsbild als "pancythämische Myelose".

2. mit einer unreifzelligen Hämoblastose der roten Reihe

LEBON und MA (117) sahen 1957 bei einer 34 Jahre alten Frau neben einer starken Vermehrung von Thrombocyten, Megakaryocyten und Megakaryoblasten (2 Mill. pro mm³) eine Anämie mit zahlreichen Erythroblasten und das Auftreten von jungen Zellen der granulocytären Reihe bei normalen Leukocytenzahlen. Es handelte sich um eine subakute maligne Panmyelose, wobei jedoch das megakaryo-thrombocytäre System ganz im Vordergrund stand.

e) Die splenopriven Thrombocythämien

Die operative Entfernung der Milz wird als therapeutische Massnahme bei verschiedenen hämatologischen Indikationen geübt, so bei der kongenitalen Sphärocytose, bei erworbenen hämolytischen Anämien, bei splenomegalen Markhemmungen und beim Morbus Werlhof. Die Herausnahme der Milz wird ferner bei der traumatischen Milzruptur notwendig. Darüberhinaus gibt es sog. Auto-desplenierungen, die in einer Atrophie der ganzen Milz bestehen.

Der Ausfall der normalen Milzfunktion wirkt sich auf alle drei Blutsysteme aus. Der Grund hierfür ist darin zu suchen, dass die Milz auf die Blutbildung wie auch auf den Blutabbau Einfluss nimmt. So kann an einer hemmenden Wirkung der Milz auf die Aktivität des Knochenmarkes nicht mehr gezweifelt werden. Die Milzwirkstoffe regulieren die Ausreifung, speziell den Entkernungsvorgang und die Ausschwemmung der Zellen ins Blut. (TEMKA (197)). Dazu kommt die intra-lienale Erythroleuko-thrombocytolyse, die in drei Phasen verläuft: 1. physiologische Stase, 2. Sequestration der Blutzellen in den Milzsinus, 3. phagocytierende und lytische Tätigkeit des RES (TEMPKA (197)).

Die Entfernung der Milz hat somit einmal durch den Wegfall der Hemmfunktion eine "Entfesselung" des Knochenmarks, zum anderen durch den verminderten Abbau eine längere Überlebenszeit der Blutzellen zur Folge. Charakteristische Merkmale des Hypo- und Asplenismus sind: Leukocytose Lymphocytose, Thrombocytose, das Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen in den Erythrocyten und Reticulocytose (INTROZZI (91)).

ZWICKER (217) beobachtet nach Splenektomien eine Zunahme der Leukocyten schon vor einer solchen der Plättchen. Die zeitlich begrenzte Abnahme der Eosinophilen und Lymphocyten wertet er als Ausdruck einer vermehrten Absonderung der 11-Oxysteroiden der Nebennierenrinde infolge der operativen Belastung. Die Leukocytose erscheint am ausgesprochensten bei Fällen mit herabgesetzten Werten vor der Operation (bei Morbus Banti, splenopathischer Neutropenie). Bei Kranken mit normalen Leukocytenwerten vor dem Eingriff dagegen scheint die Zunahme im wesentlichen der zu entsprechen, die auch nach anderen operativen Eingriffen etwa in gleicher Schwere beobachtet wird (postoperative Leukocytose). Das Ansteigen der Thrombocytenzahl ist nach den Beobachtungen von ZWICKER in erster Linie von den Plättchenzahlen vor der Entmilzung abhängig. Je geringer

die Plättchenmenge war, umso grösser der Anstieg, der etwa zwischen dem 3. und 21. Tag post operationem seinen Höhepunkt erreicht. Im Megakaryoctogramm findet man nach der Entfernung der Milz mit krankhaft gesteigerter wie auch normaler Funktion eine auffallende Zunahme der plättchenbildenden Riesenzellen und ihrer Zerfallsformen. Der Zeitpunkt ihres Auftretens entspricht dem der stark vermehrten Thrombocytenzahlen im peripheren Blut. Demgegenüber sah SCHÖNLEBE (zitiert nach STECHER und SCHULZ (193)) keine Veränderungen im Sternalpunktat. BREU und MA (zitiert nach STECHER und SCHULZ (193)) beobachteten eine mässig gesteigerte Erythro- und Leukopoese, wie auch vermehrte Megakaryocyten nach Milzentfernung beim Gesunden.

WOLLSTEIN und KREIDEL (208), die die Folgen der Splenektomie bei Kindern studierten, sahen nach der Entfernung rupturierter Milzen ein Ansteigen der vorher normalen Plättchenzahlen zwischen dem 6. und 12. Tag post operationem auf über 1 Million Plättchen und dann einen langsamen Abfall, bis sich die Plättchenzahlen nach ungefähr einem Jahr normalisiert hatten. Parallel dazu fielen die anfänglich vermehrten Leukocyten und Lymphocyten. Bei essentieller Thrombopenie begann demgegenüber schon nach 1/2 Stunde der Plättchenanstieg. In den meisten Fällen wurde der Gipfel zwischen dem 3. und 10. Tage post operationem erreicht, um dann entweder für dauernd zur Norm abzufallen, überrnormal hoch zu bleiben oder zu den vorher bestandenen thrombopenischen Werten zurückzukehren.

Mit der auf die Splenektomie normalerweise folgenden allmählichen Normalisierung der erhöhten Leukocyten - und Thrombocytenzahlen in Zusammenhang zu bringen ist die Mobilisierung der übrig gebliebenen Teile des RES, nämlich der Kupffer'schen Sternzellen und der Lymphknoten. Manchmal erscheinen sog. "Hämolymphdrüsen" (= Nebenmilzen) oder "rote Lymphdrüsen", die histologisch und funktionell grosse Ähnlichkeit mit der Milz haben.

In sehr seltenen Fällen normalisieren sich jedoch die excessiv erhöhten Plättchenzahlen nicht, sondern blieben weiterhin über die Norm sehr stark erhöht, so dass man nun von Thrombocythämien sprechen kann oder, um den Ausfall der Milzfunktion zum Ausdruck zu bringen, von "splenopriven Thrombocythämien".

Die splenopriven Thrombocythämien können einmal dahingehend unterschieden werden, ob sie Folge einer operativen Milzentfernung oder einer Milzatrophy sind. Die nach der Splenektomie auftretenden Thrombocythämien wiederum sind danach zu ordnen, ob eine normale oder eine pathologisch veränderte Milz entfernt wurde, und weiterhin danach, ob vor der Entmilzung die Plättchenzahl normal oder bereits erhöht war. Nach diesen Gesichtspunkten haben wir die bisher beschriebenen Fälle in der folgenden Übersicht geordnet.

Splenoprive Thrombocythämien

1. nach Milzatzomie

EPSTEIN, KRETZ und GOEDEL/FORSELL/AUSTONI und GUERRINO/HARDISTY und WOLFF, Fall 2

2. nach Splenektomie

a) Entfernung einer gesunden Milz

b) Entfernung einer pathologisch veränderten Milz

ZADEK und BURG/PETRESCU und MA/ REVOL, Fall 2/FANGER und MA, Fall 1/BINSWANGER und MA/ LAPORTE und MA/BOUSSER und MA/LEMAIRE und MA/LACHNIT/SPANGBERG und ZETTERGREN/D'ANTUONO und TURA/MACPHERSON und MA/FOUNTAIN, Fall 2/HARDISTY und WOLFF, Fall 1 und 3

Patienten Karl N., Johanna E., Veronika S., Anna B., Franz R.

davon nachweisbar vor der Operation erhöhte Plättchenzahlen
SPANGBERG und ZETTERGREN/REVOL/MACPHERSON und MA

3. Ausfall der Milzfunktion wahrscheinlich

UOTILA/JASINSKI

Es soll noch erwähnt werden, dass auch einige Fälle von Megakaryocytenleukämie nach Splenektomie aufgetreten sind. (BRUGSCH/DOWNEY und NORDLAND/DUBINSKAJA, Fall 2/HITTMAYER/STECHE und SCHULZ, Fall 1 und 2.

aa) Die monothrombophilen splenopriven Thrombocythämien

Hierher gehört der Fall von ZADEK und BURG (214), bei dem es im Anschluss an die Splenektomie zu einer Thrombocythämie und einer Leukocytenvermehrung mit einem Differentialbild wie bei einer chronisch-myeloischen Leukämie kam. Die entfernte Milz hatte Veränderungen im Sinne einer myeloischen Metaplasie gezeigt.

Dieser Fall wurde bereits im Kapitel über die thrombocythämischen chronisch-myeloischen Leukämien ausführlich dargestellt.

Auf dem Ausfall der normalen Milzfunktion beruht auch mit grosser Wahrscheinlichkeit die 1949 von JASINSKI (94) beschriebene Thrombocythämie. Die 68jährige Patientin war mit der Fehldiagnose "Herpes zoster" in die Klinik aufgenommen worden. Es bestanden Paraesthesien im Gesichtsbereich, Oculomotorius- Oberarm- und Beinparesen, die sich nach einiger Zeit langsam zurückbildeten. Die rechte Pupille war lichtstarr und blieb es auch weiterhin. JASINSKI äusserte sich zwar nicht zur Pathogenese dieser nervösen Ausfälle, wir jedoch vermuten, dass es sich hier um thrombotische Gefässverschlüsse auf dem Boden der bestehenden Thrombocythämie gehandelt hat. Passagere Thrombosierungen der Hirngefässe mit zentralnervösen Ausfallerscheinungen wurden auch bei den Thrombocythämien von FINE OLIVARIUS (58)

MEISSNER (146), HOLST (88) und SCHÜPBACH und HERRMANN (181) und auch bei zwei der von uns veröffentlichten Fälle (Anna B., Franz R.) beobachtet.

Die Leber war nicht palpabel, die Milz ziemlich vergrößert (Milzfeld peruktorisch 25 x 13 cm). Blutbild: Erythrocyten 4, 2 Mill., 88 % Hb, 32 o/oo Reticulocyten, Leukocyten 27 700, 20 % Stabkernige, 58, 6 % Segmentkernige, 2 % Eosinophile, 5, 6 % Basophile, 4, 3 % Monocyten, 9, 3 % Lymphocyten. Bei den auf 1 780 000 vermehrten Plättchen wurde eine hochgradige Anisocytose und ein Überwiegen der mit sehr reichlichem Granulomer ausgestatteten Plättchen festgestellt. Ausserdem fanden sich Riesensplättchen und Riesenzellfragmente im Stadium der Plättchenbildung. Bei den Erythrocyten fanden sich vereinzelt Erythroblasten, reichlich basophile Punktierung, Carbot'sche Ringe und Howell-Jolly-Körperchen - als Zeichen des Hyposplenismus.

Direktes Bilirubin zunächst verzögert, später eindeutig positiv. Im Hämolyseversuch beginnende Hämolyse bei 0, 5 %iger NaCl-Lösung, totale Hämolyse bei 0, 4 %. Es bestand mithin eine hämolytische Anämie. Prothrombinindex 60, Fibrinogen 0, 14 g%.

Die Sternalpunktion ergab ein sehr zellreiches Mark mit zahlreichen Megakaryocyten.

Es wurde ausserdem bei der Patientin eine Niereninsuffizienz festgestellt.

JASINSKI diskutiert die Möglichkeit, dass die Thrombocytenvermehrung Folge einer verminderten humoralen Aktivität der Milz sein könnte. Die hämolytische Anämie gehe mit einer Hyperfunktion des reticulär-histiocytären Systems der Milz, der roten Pulpa, einher, wobei es zu einem Schwund des übrigen Milzparenchyms komme, dessen Ausdruck die Lymphopenie und das Ausbleiben der humoralen Fernwirkung und die daraus resultierende Thrombocytenvermehrung darstelle.

Als andere Deutung der Pathogenese erörtert er die These, dass Thrombocythämie, Leukocytose und die Ausschwemmung Howell-Jolly-Körperhaltiger Erythrocyten eine Reaktion rein kompensatorischer Natur auf die hämolytische Anämie sei.

Weitere Fälle, bei denen eine Thrombocythämie gemeinsam mit einer hämolytischen Anämie vorkam, wurden von REVOL (Fall 2), ANDRÉ und MA, BOUSSER und MA und HARDISTY und WOLFF (Fall 1) berichtet. In den beiden zuletzt genannten Fällen entwickelte sich die Thrombocytenvermehrung jedoch erst nach der Splenektomie.

bb) Monohämorrhagophile splenoprive Thrombocythämien

Wahrscheinlich ist der Fall von UOTILA (202), bei dem neben einer Thrombocythämie eine Polyglobulie und Leukocytose bestand, auf einen Hyposplenismus zurückzuführen. Das Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen scheint dafür zu sprechen. Der Fall wurde bereits unter den thrombocythämischen Polycythämien ausführlich besprochen.

Bei der Patientin von PETRESCU und MA (165) handelte es sich um eine 57jährige Frau, die an einer Polycythämie mit 11,5 Mill. Erythrocyten und 12 000 Leukocyten erkrankt war. Es bestand eine erhebliche Splenomegalie. Sie wurde mit Phenylhydrazin behandelt. Im weiteren Verlauf trat ein epileptoider Anfall auf, im Anschluss daran neurologische Störungen mit Erscheinungen einer Paraplegie, wodurch die Patientin drei Wochen ans Bett gefesselt wurde.

In den darauffolgenden Jahren war der Zustand durchaus zufriedenstellend. Sechs Jahre nach der ersten Klinikaufnahme traten plötzlich heftige Bauchschmerzen auf. Hier fand sich ein enormer Milztumor, der die Nabellinie um drei Querfinger überschritten hatte.

Die Erythrocyten betragen 3,2 Mill. bei einem Hb von 70 %. 34 600 Leukocyten mit 85 % granulierten Neutrophilen. Die Milz wurde entfernt.

Zwei Wochen nach der Splenektomie fanden sich 3,62 Mill. Erythrocyten, 58 % Hb, 34 000 Leukocyten und 1,4 Mill. Thrombocyten. Im weiteren Verlauf stellten sich Appetitlosigkeit, Erbrechen, Fieber sowie zweimal eine abundante Melaena ein. Aus der Vorgeschichte ist noch hervorzuheben, dass sie in den letzten 3 Jahren jedesmal Malaria gehabt hatte, die jeweils durch Chinin geheilt werden konnte. Die Kranke magerte stark ab und wog schliesslich kaum noch 40 kg. Es bestanden conjunctivale Suffusionen neben Zahnfleisch- und wiederholtem Nasenbluten. Die Leber überragte den Rippenbogen um zwei Querfinger, war hart und druckempfindlich.

Blutbild: 3,94 Mill. Erythrocyten, 58 % Hb, 31 300 Leukocyten, 1,8 Mill. Thrombocyten. 8 o/oo Reticulocyten, 3 % Stabkernige, 74 % Segmentkernige, 1,5 % Eosinophile, 0,5 % Basophile, 14 % Lymphocyten, 4 % Monocyten, 6 % Normoblasten. Aniso-Poikilocytose, Polychromasie. Blutungszeit 4 min, Gerinnungszeit 3 min. Im Knochenmark 2 % Megakaryocyten.

Die Patientin verstarb im Schockzustand nach einer Bluttransfusion. Keine Sektion.

Es handelte sich hier also um eine Polycythämie, die mit Phenylhydrazin behandelt worden war, und um eine Thrombocythämie, die nach Entfernung der vergrösserten Milz auftrat.

Bei dem von REVOL (172) veröffentlichten Fall, waren die Thrombocyten schon vor der Splenektomie auf 1,48 Mill. vermehrt. Bei dem 41jährigen Patienten wurde die vergrösserte Milz wegen einer hämolytischen Anämie

entfernt. Histologisch fand sich ein Bild, das im wesentlichen dem des M. Banti ähnlich war.

Postoperativ wurden Zahnfleischblutungen festgestellt. 14 Tage nach der Operation zählte man 3,2 Mill. Erythrocyten, 12 000 Leukocyten und 1,77 Mill. Thrombocyten. 5 Monate später waren die Thrombocyten auf 4,0 Mill. gestiegen.

Die Zahnfleischblutungen wiederholten sich in der Folgezeit. Die Anämie konnte durch die übliche Behandlung und Bluttransfusionen kaum gebessert werden. 8 Monate nach der Operation fand man 2,4 Mill. Erythrocyten, 80 600 Leukocyten und 500 000 Thrombocyten. Kapillarresistenz und Retraktion waren normal. Gerinnungszeit 16 1/2 bis 19 min, Blutungszeit 4 1/2 bis 5 min. Morphologische Atypien bei den Plättchen.

Es folgt ein Fall von FANGER und MA (56), die über eine 63jährige Frau berichteten, bei der wegen eines Duodenalgeschwürs eine Magenresektion durchgeführt worden war. Man hatte gleichzeitig auch die Milz entfernt, weil sie vergrößert war. Einige Wochen später machte ein Ileus eine weitere Operation notwendig.

Blutbild vor der Splenektomie: 5,0 Mill. Erythrocyten, 15 % Hb, 17 400 Leukocyten mit 88 % Neutrophilen.

Drei Jahre später kam die Patientin wegen wiederholtem Nasenbluten, Müdigkeit und Schwäche erneut in die Klinik. Blutbild: 3,39 Mill. Erythrocyten, 9,2 g % Hb, 17 500 Leukocyten mit normalem Differentialbild. Die Thrombocytenzahlen lagen zwischen 3,8 und 4,4 Mill. Duke 6 bis 13 1/2 min, Lee-White 6 1/2 bis 7 1/2 min, Retraktion komplett in weniger als 18 Stunden. Prothrombinindex 70, Rumpel-Leede negativ. Im Knochenmarksausstrich sah man eine megakaryocytaire und erythropoetische Hyperplasie.

Man konnte das rote Blutbild durch eine Anämiebehandlung bessern. Die Patientin fühlte sich wohl bis zu ihrem Tode zwei Jahre später. Sie starb an einer Bronchopneumonie.

Eine weitere Beobachtung stammt von BINSWANGER und MA (24). Einer 32jährigen Patientin wurde ein grosser lokal verdrängender Milztumor entfernt. Histologisch: ungeklärter chronischer Milztumor. Keine Anhaltspunkte für Malaria, Hodgkin etc. Präoperativ hatten die Thrombocyten 246 000 betragen, 11 Tage nach der Operation 1,6 Mill.

Ein Jahr später wird eine hypochrome Anämie festgestellt. An den unteren Extremitäten finden sich fleckförmige Suffusionen, die entweder spontan oder nach geringfügigen Traumen auftreten, aber nie Petechien. Es kommt auch zu Zahnfleischblutungen bei intaktem Zahnfleisch.

Blutbild: 50 % Hb, 2,85 Mill. Erythrocyten, Aniso-Poikilocytose und Polychromasie, 56 o/oo Reticulocyten, 43 200 Leukocyten, davon 12 % Stabkernige, 58 % Segmentkernige, 11 % Eosinophile, 3,5 % Monocyten,

14,5 % Lymphocyten, je 0,5 % Basophile und Plasmazellen. 5,5 Mill. Thrombocyten, z. T. in Haufen gelagert. Elektronenmikroskopisch besteht eine Anisocytose. Viele Thrombocyten sind deutlich vakuolisiert, es sind aber daneben genügend normale Plättchen vorhanden.

Gerinnungsstatus: Blutungszeit 21 sec, Gerinnungszeit 4 min, 4 sec, Retraction normal, Rumpel-Leede negativ, Prothrombinindex 75, Faktor V 80 %, Faktoren VII, VIII, IX, X normal, Antithrombin normal, Prothrombin 80 %, Prothrombinkonsumptionstest: sehr rasche Konsumption, Fibrinogen 0,85 %, Recalcifizierungszeit 95 sec, Heparintoleranztest und TGT normal. Direkter und indirekter Coombstest negativ. Osmotische und mechanische Resistenzbreite erhöht.

Als Ursache der hypochromen Anämie konnte ein blutendes Ulcus duodeni gefunden werden. Bei entsprechender Magenschonkost und unter Bluttransfusionen heilte das Ulcus ab.

Nach einer kleinen Operation (Entfernung zweier Fibroma pendula am Labium maius) kam es zu sehr starken Sickerblutungen, so dass das Hb, das schon auf 94 % gestiegen war, auf 47 % sank. Es mussten wiederum Bluttransfusionen gegeben werden. Wiederholte Kontrollen des gesamten Blutgerinnungssystems ergaben stets normale Werte.

Die Veröffentlichung von LAPORTE und MA (114) handelt von einem 54 Jahre alten Mann, der lange in den Tropen gelebt hatte. Nach Exstirpation einer 1,7 kg schweren Milz waren Zahnfleischblutungen und Hämatome aufgetreten. Die Thrombocyten betrugen 1 bis 2,7 Mill., auch die Erythrocyten und Leukocyten waren etwas erhöht.

Nach Behandlung mit P 32 hörte die Blutungsneigung auf, die Thrombocyten fielen auf 400 000, und der zuvor pathologische Thrombokinasetest normalisierte sich.

Nach dieser Literaturübersicht berichten wir über zwei Fälle aus der II. Medizinischen Universitätsklinik München, die im hämostaseologischen Labor (Priv.-Doz. Dr. R. MARX) der I. Medizinischen Universitätsklinik München gerinnungsanalytisch untersucht wurden.

Patient Karl N.

Der im Jahre 1926 geborene Patient hatte in seiner Kindheit ausser den üblichen Kinderkrankheiten rezidivierende Anginen durchgemacht. 1945 wurde ihm der linke Unterarm durchschossen. Im selben Jahre erkrankte er an Ruhr. Nach der Entlassung aus der Kriegsgefangenschaft hatte er Wassersucht, Schmerzen in beiden Nierenlagern und Brennen beim Wasserlassen. Er wurde mit Prontosil und salzarmer Diät behandelt.

1956 kam es zu krampfartigen Magenschmerzen. Aufgrund einer Röntgenuntersuchung wurde eine Gastritis diagnostiziert. Kaum hatten sich die Beschwerden durch eine Rollkur gebessert, traten heftige Schmerzen unter dem linken Rippenbogen auf, die sich bei tiefer Inspiration verstärkten. Ausserdem klagte der Pa-

tient über Schmerzen in beiden Nierenlagern und Brennen beim Wasserlassen.

Bei der klinischen Untersuchung fand man die Schilddrüse leicht vergrößert. Die Herztöne waren über der Spitze und dem Erb'schen Punkt gespalten. Die Leber-Lungen-Grenze lag im 3. I.C.R. und damit relativ hoch. Die Leber erschien zwei Querfinger breit unter dem Rippenbogen, konnte also als vergrößert angesehen werden. Die Milz wurde handbreit unter dem Rippenbogen atemverschieblich angetroffen. Das linke Nierenlager war druckschmerzhaft, das rechte frei.

Blutbild: Hb 118 %, 6,1 Mill. Erythrocyten, 14 800 Leukocyten, davon 3 % Stabkernige, 80 % Segmentkernige, 6 % Lymphocyten, 5 % Eosinophile, 5 % Monocyten, 1 % Mastzellen, 276 000 Thrombocyten.

Bei der weiteren üblichen Durchuntersuchung wurde ausser einer Globulinvermehrung auf 30,6 % kein pathologischer Befund erhoben. Abdomenleeraufnahme und intravenöses Pyelogramm zeigten keine pathologischen Veränderungen, so dass die Vermutungsdiagnose "Milztumor" bestätigt wurde. Die Milzpunktion lieferte einen zellreichen Ausstrich, der sich in seiner Zusammensetzung nicht wesentlich von dem Blutbild unterschied und keinen Anhalt für einen malignen Milztumor bot.

Mithin musste die Gesamtdiagnose "Polycythaemia vera mit Milztumor" lauten. Die Schmerzen in der Milzgegend erklärte man sich durch kleine Infarkte und eine Perisplenitis.

Zur Therapie wurde Kalium-Thiocyanat-Lösung eingesetzt. Die Erythrocyten fielen daraufhin auf 5,2 Mill., der Hb-Wert auf 105 % und die Leukocyten auf 10 400.

Die starken Schmerzen in der Milzgegend kehrten jedoch wieder. Der Patient litt sehr darunter. Er nahm an Gewicht ab. Man liess darum im Juni 1956 die Milz entfernen.

Histologie der Milz: Grosse anämische Infarkte mit entsprechender Demarkation durch ein leukocytär infiltriertes hämosiderinreiches Granulationsgewebe. Das restliche Milzparenchym zeigt eine hochgradige Atrophie der Follikel bei sehr starker, teilweise indurativer Reticulumzellwucherung und erheblicher Schwellung der Sinusendothelien. Die Pulpa zeigte ausserdem eine deutliche Anreicherung eosinophiler Leukocyten. Diagnose: hochgradige Fibroadenie und anämische Infarkte.

Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Einen Monat nach der Splenektomie sah man folgendes Blutbild:

5,44 Mill. Erythrocyten, 92 % Hb, 18 800 Leukocyten, davon 6 % Stabkernige, 60 % Segmentkernige, 16 % Lymphocyten, 10 % Eosinophile, 2 % Mastzellen.

Blutchemie: leichte Bilirubinämie, die sich nach einigen Tagen zurückbildete.

Die übrigen Werte waren bis auf Thymol ++ und Cadmium (+) unauffällig.

Die Elektrophorese lag im Bereich der Norm. BKS nach Westergreen 54/74.

Der Patient wurde in gutem Zustand nach Hause entlassen.

Im Oktober entwickelte sich an der Wurzel des 1. und 2. linken oberen Schneidezahns ein Abszess. Nach Abklingen der akuten Erscheinungen wurde eine apikale Osteotomie bei diesen Zähnen und eine Cystenexstirpation ausgeführt. Danach kam es zu einer sehr starken Nachblutung, die eine Nachoperation erforderlich machte.

Das Blutbild setzte sich damals wie folgt zusammen: 5,54 Mill. Erythrocyten, 106 % Hb, 18 200 Leukocyten, davon 2 % Stabkernige, 55 % Segmentkernige, 28 % Lymphocyten, 12 % Eosinophile, 3 % Monocyten, Reticulocyten 5 bis 6 o/oo.

Gerinnungsanalyse: 27.11.56

1 271 000 Thrombocyten, Lee-White 10 bis 11 min, Prothrombinindex 70, Faktor VIII im TGT normal, Gesamtaktivität der serumständigen Faktoren der Vorphase im TGT 22 % der Norm.

13.12.56

Prothrombinindex nach Hämatokritadjustierung 95 %, Gesamtaktivität der serumständigen Faktoren der Vorphase im TGT 67 % der Norm.

TEG: $r = 12$ min, $k_1 = 5$ min, $m_E =$ höher als normal.

Das Sternalmark war sehr zellreich und bot das Bild einer fast vollständigen Hyperplasie mit weitestgehendem Schwund der Fettzellen. Die Werte der Blutchemie lagen im Bereich der Norm, doch war der Bromsulphthaleintest deutlich pathologisch, so dass ein Leberschaden angenommen wurde.

Der Patient erhielt Konaktion-Tropfen und Litrison-Dragees. Während des stationären Aufenthaltes kam es plötzlich zu heftigen Schmerzen im rechten Nierenlager. Im Urin traten massenhaft Erythrocyten auf. Die Beschwerden klangen in wenigen Stunden ab. Es dürfte sich um eine Nierenblutung oder einen Niereninfarkt gehandelt haben. Mitte Dezember 1956 wurde der Patient in gutem Zustand entlassen.

Bis zum März 1959 befand er sich wohl. Dann entwickelte sich ein grippaler Infekt, in dessen Gefolge eine Lungenentzündung im rechten Unterlappen auftrat, weswegen der Patient wiederum stationär aufgenommen wurde.

Damals stand der untere Leberrand einen Querfinger unter dem Rippenbogen.

Blutbild: 4,9 Mill. Erythrocyten, 89 % Hb, 13 000 Leukocyten, davon 5 % Stabkernige, 58 % Segmentkernige, 21 % Lymphocyten, 13 % Eosinophile, 2 % Monocyten, 1 % Basophile.

Blutchemie: Takata +/0, Thymol +, Weltmann KB 7, Cadmium +, Bilirubin 0,2 mg%. BKS nach Westergreen 29/54.

Elektrophorese: Albumine 34,7 %, Globuline: α_1 8,6 %, α_2 15,9 %, β 17,8 %, γ 23,0 %.

Galaktosebelastung: normal, Bromsulphthaleintest: 0 %.

Gerinnungsanalyse: 26. 3. 59

1 260 000 Thrombocyten, Duke länger als 20 min, Lee-White 12 min, Faktor VIII im TGT pathologisch, quantitativ nach GEIGER und MA 16 %, serumständige Faktoren im TGT pathologisch, Faktor IX nach Geiger und MA quantitativ 17 %.

Prothrombinindex 76, Prothrombinkonsumption normal.

Bei einer Nachuntersuchung am 15.12.59 gab der Patient an, er habe sich in der letzten Zeit wohl gefühlt. Es seien lediglich einmal Zahnfleischblutungen aufgetreten, die 2 bis 3 Tage lang gedauert hätten und dann spontan zur Ruhe gekommen seien. Nach Alkoholgenuss seien an der Stirn und an den vorderen Schienbeinkanten kleine Knötchen aufgetreten, die sehr geschmerzt hätten.

Bei der Untersuchung ist an beiden vorderen Schienbeinkanten je ein unverschieblicher erbsen- bis pflaumengrosser harter Knoten zu tasten. Ein gleichartiger Knoten findet sich an der rechten Stirnseite. Wahrscheinlich handelt es sich bei diesen Knoten um subperiostale Blutungen - RR 140/70.

Gerinnungsanalyse: 1 680 000 Thrombocyten, Lee-White 9 1/2 bis 12 1/2 min. Thrombocyten im TGT in Normalkonzentration nahezu normal, in hoher Konzentration (4, 5 Mill.) vermindert aktiv. (Weiteres im Kapitel über die Gerinnungsstörungen). Im Ausstrich werden bei den Thrombocyten keine morphologischen Abweichungen vom Normalen gesehen ausser dem Auftreten einzelner Riesenplättchen. Rumpel-Leede negativ.

Patientin Johanna E.

Die 1912 geborene Patientin hatte ausser den üblichen Kinderkrankheiten in ihrer Jugend keine nennenswerte Erkrankung mitgemacht. 1943 kam es zu einer Hepatitis.

1945/46 wurde zum ersten Male Eiweiss im Urin gefunden. Ein ausgesprochen nephritischer Harnbefund wurde 1951 erhoben. Eine akute Nephritis war nicht vorausgegangen. 1952 wurden die Tonsillen entfernt. Danach kam es zu heftigen Nierenschmerzen mit Brennen beim Wasserlassen. 1955 verspürte sie ein Druckgefühl im Oberbauch und starke atmungsabhängige Schmerzen im Bereich der linken Brustseite, ausserdem Husten und Kopfschmerzen. Es trat auch Nasen- und Zahnfleischbluten auf.

In der II. Universitätsklinik München wurde 1956 eine chronische interstitielle Nephritis mit gelegentlichen Erythrurien und mit Beimengungen von granulierten Zylindern im Sediment gefunden. Es bestand eine ständige Albuminurie von 1 1/4 bis 3 o/oo nach Esbach. Der Hochdruck bewegte sich zwischen 160/100 und 180/110. Die Untersuchung des Augenhintergrundes ergab eine Retinitis angiospastica. Ferner fand sich eine linksseitige Pleuritis und ein Milztumor, der bis ins kleine Becken hinabreichte, die Niere und den Magen verdrängte. Die Biopsie der Leber

erbrachte eine Vermehrung der reticulären Elemente mit eigenartigen epitheloiden Zellen, die haufenförmig angeordnet waren.

Blutbild: 4,8 Mill. Erythrocyten, 92 % Hb, 10 750 Leukocyten mit 5 % Stabkernigen, 78 % Segmentkernigen, 12 % Lymphocyten. Toxische Granulationen.

Gerinnungsstatus: 316 800 Thrombocyten, Duke 1 min, Lee-White 7,5 min, Prothrombinindex 50, Rumpel-Leede negativ.

Blutchemie: indirektes Bilirubin 0,26 mg%, direktes Bilirubin negativ, Weltmann KB 7 1/2, Takata negativ, Thymol ++, Cadmium (+).

Elektrophorese: Albumine: 45,9 %, Globuline: alpha₁ 6,6 %, alpha₂ 10,4 %, beta 11,0 %, gamma 26,1 %.

Am 3.11.1956 wurde in der Chirurgischen Universitätsklinik München die Milz entfernt. Das Organ war ungefähr auf das Fünffache des Normalen vergrößert. Es fand sich ein grösserer anämischer Infarkt mit breiter hämorrhagischer Randzone an der Grenze zum Milzgewebe. In der Pulpa deutliche Reticulumvermehrung und erhebliche Stauung. Diagnose: Anämischer Infarkt bei Fibroadenie.

Bei der Operation sah man, dass die Leber erheblich im Sinne einer Zirrhose verändert, derb, höckerig und eher etwas verkleinert war.

Postoperativ kam es zu einer vorübergehenden Leukocytensteigerung bis auf 70 000. Die Thrombocyten betrugen 10 Tage nach der Operation 2 110 900 und blieben im folgenden hoch. Der Prothrombinindex, der mit 50 postoperativ recht niedrig war, stieg in den nächsten Wochen unter Vitamin K-Behandlung auf 89.

Blutbild (Mitte Dezember 1956): 4,24 Mill. Erythrocyten, 85 % Hb, 27 200 Leukocyten, (10 % Stabkernige, 65 % Segmentkernige, 10 % Lymphocyten, 4 % Monocyten, 1 % Jugendliche, 7 % Normoblasten.)

Gerinnungsanalyse: Lee-White 21 min, Prothrombinindex 89, Prothrombinkonsumption gröber pathologisch, Faktor VIII im TGT normal, Gesamtaktivität der serumständigen Faktoren der Vorphase im TGT 62 % der Norm.

TEG: r = 12 min, k₁ = 2 1/2 min, m_E = 400.

In den nächsten drei Jahren ging es der Patientin relativ gut. Im Vordergrund standen Beschwerden, die wohl vorwiegend durch die gleichzeitig bestehende chronische Nephritis verursacht waren, vor allen Dingen starke Kopfschmerzen und Müdigkeit. Hin und wieder traten Zahnfleisch- und Nasenblutungen auf.

Die Nachuntersuchung am 21.9.57 ergab 5,5 Mill. Erythrocyten, 106 % Hb, 30 000 Leukocyten, 1 280 000 Thrombocyten.

Duke 4 min, 20 sec, Lee-White 15 min, Prothrombinindex 69, Faktor V 98 %, Faktor VII 78 %.

RR 160/110.

TABELLE 8 Splenopriive Thrombocythämien

Autor	Alter	Geschl.	Erythrocyten, in Millionen	Leukocyten in Tausend	Thrombocyten in Millionen	Blu- tungen	Throm- bosen
Monothrombophile splenopriive Thrombocythämien							
ZADEK u. BURG	41	w	3,8	17	1,9	-	+
							Nach Splenektomie aufgetretene throm- bocythämische chro- nisch-myeloische Leukämie
JASINSKI	70	w	4,2	27	1,7	-	+
							Erworbene hämoly- tische Anämie
Monohämorrhagophile splenopriive Thrombocythämien							
UOTILA	62	m	3,8 - 7,3	14 - 43	1,0 - 5,0	+	-
PETRESCU u. MA	57	w	3,2 - 11,5	12 - 34	1,4 - 1,8	+	-
REVOL, Fall 2	41	m	0,5 - 4,0	4,8 - 80	0,5 - 4,1	+	-
							Splenektomie wegen hämolytischer Anämie
FANGER u. MA, Fall 1	63	w	3,4 - 5,0	14,8 - 22,6	1,5 - 5,2	+	-
							Splenektomie
BINSWANGER u. MA	34	w	2,8 - 3,3	18 - 50	2 - 6	+	-
LAPORTE u. MA	54	m	etwas erh.	etwas erh.	1 - 2,7	+	-
Pat. Karl N.	33	m	4,9 - 5,5	13 - 18	1,3 - 1,8	+	-
							Splenektomierter Polycythaemia vera
Pat. Johanna E.	47	w	4,1 - 5,5	27 - 70	1,3 - 2,1	+	-
							Splenektomie

Nachuntersuchung am 29. 11. 1959

Blutbild: 4,1 Mill. Erythrocyten, 70 % Hb, 33 950 Leukocyten, davon 4 % Myelocyten, 3 % Metamyelocyten, 5 % Stabkernige, 75 % Segmentkernige, 13 % Lymphocyten.

Blutchemie: Takata negativ, Weltmann KB 7 1/2, Thymol normal, Gesamtbilirubin 0,48 mg%. Gesamteiweiss 7,4 g%.

Elektrophorese: Albumine: 45,2 %, Globuline: α_1 6,2 %, α_2 10,5 %, β 11,3 %, γ 26,8 %.

Gerinnungsanalyse: 2 064 000 Thrombocyten, Duke über 30 min, die Blutstillung der Schnepferwunde war schwierig. Faktor VIII im TGT normal, Gesamtaktivität der serumständigen Faktoren der Vorphase im TGT normal, Thrombocyten im TGT in Normalkonzentration vermindert, in Originalkonzentration normal aktiv. Eingefrorene Thrombocyten hemmen stark in hohen Konzentrationen. (Weiteres im Kapitel über die Gerinnungsstörungen), Prothrombinindex 59.

TEG: $r = 17$ min, $k_1 = 4$ min, $m_E = 74$.

Pseudofibrinolyse.

RR 150/100 (Patientin erhielt laufend blutdrucksenkende Mittel).

cc) Die thrombophilen und hämorrhagischen splenopriven Thrombocythämien

EPSTEIN und KRETZ (52) sahen 1930 einen 56jährigen Patienten, bei dem eine zunehmende Rotfärbung der Haut und starke Kopfschmerzen aufgefallen waren. Objektiv fand man neben einer Hypertonie und Albuminurie eine Verminderung der Elemente aller drei Marksysteme: 5,5 bis 6,5 Mill. Rote, 105 bis 115 % Hb, 10 000 bis 15 000 Weisse, darunter 11 bis 18 % Monocyten und 7 bis 12 % Eosinophile. Die Gerinnungszeit war normal, während die Blutungszeit (bei Einstich mit breiterer Lanzette) auf 25 bis 30 min verlängert war. 1,8 bis 2,2 Mill. Blutplättchen. Es kam zu Zahnfleischblutungen und Hautblutungen an den Oberschenkeln. Nach einer drei Wochen anhaltenden Zahnblutung im Anschluss an eine Zahnextraktion waren die Roten auf 3,8 Mill. und die Plättchen auf 800 000 und nach einer nochmaligen Zahnfleischblutung auf vorübergehend 400 000 gefallen. Dann folgte wiederum ein Anstieg auf 5,4 Mill. Rote und auf über 1 Mill. Plättchen. Es handelte sich offenbar um einen einheitlichen Reiz auf alle Blutzellen. Ein Milztumor fehlte jedoch. Die Ursache der Erkrankung blieb dunkel.

Der Fall wurde jedoch weiter verfolgt. EPSTEIN und GOEDEL (51) berichteten darüber. Der Patient überlebte die Veröffentlichung von EPSTEIN und KRETZ um zwei Jahre. Er litt weiterhin an Zahnfleischblutungen und zeitweise auch an Nasenbluten. Ausserdem erkrankte er an einer schweren Diarrhoe. 1932 starb er schliesslich bei einer Operation, die man wegen einer trockenen Gangrän an den Zehen vornehmen musste. Zehn Jahre zuvor

waren bei dem Patienten schon einmal nekrotische Veränderungen an den Zehen aufgetreten, was man damals als Erfrierungsfolge angesehen hatte. In den letzten vier Lebensjahren des Patienten bewegten sich die Plättchenzahlen zwischen 1,2 und 2,2 Mill. Die Roten betrugen zunächst 7,25 bei 115 % Hb und sanken zuletzt auf 3 Mill. bei 44 % Hb. Es fanden sich gehäuft Normoblasten und Erythrocyten mit Howell-Jolly-Körperchen. Das weiße Blutbild zeigte eine Eosinophile bis zu 23 %.

Hatten schon die Howell-Jolly-Körperchen den Verdacht auf eine Autodesplenierung nahegelegt, so ergab die Sektion eine Bestätigung dieser Vermutung. Man fand eine starke allgemeine Arteriosklerose, eine extreme Atrophie der Milz (sie wog nur 7 g) und viele alte Embolien in den Pulmonararterien. Das Knochenmark war hyperplastisch, zeigte enorme Vermehrung der Megakaryocyten, von denen viele abnormal waren. Es handelte sich mithin um eine vasculäre Schrumpfmilz, die einen Anstieg der Elemente aller drei Marksysteme im Blute zur Folge hatte.

LACHNIT (113) berichtete 1940 über eine damals 46jährige Patientin, die in den vorangehenden Jahren durchschnittlich einmal im Jahre Blut erbrechen musste - in einer Menge bis zu einem Liter. Zu dieser Zeit waren dann auch die Stühle entsprechend schwarz.

Man fand bei ihr einen Milztumor, der den Rippenbogen um drei Querfinger überragte. Das weiße und rote Blutbild bot keine Auffälligkeiten. Man stellte die klinische Diagnose "Milzvenenthrombose mit Oesophagusvarizenblutungen" und bestrahlte die Milz mit Röntgenstrahlen.

Nach einem nochmaligen Bluterbrechen wurde 1935 die Milz entfernt. Die histologische Untersuchung bestätigte die klinische Verdachtsdiagnose. Die Patientin war zunächst beschwerdefrei. 1938 kam es zu Thrombosen in beiden Beinen. Damals wurde folgendes Blutbild festgestellt: 2,85 Mill. Erythrocyten, 40 % Hb, 10 % vitalgranulierte Erythrocyten, 14 650 Leukocyten, davon 1 % Unsegmentierte, 59 % Segmentierte, 6 % Eosinophile, 2 % Basophile, 2 % Monocyten, 30 % Lymphocyten, vereinzelt Normoblasten, reichlich Howell-Jolly-Körperchen. Die Plättchen waren auf über 1 Mill. vermehrt, waren aber von normaler Form. Das Knochenmark wurde sehr zellreich gefunden mit reichlicher Entwicklung der Knochenmarkriesenzellen und gewaltiger Anhäufung von Plättchenmassen. Die Gerinnungszeit nach STARLINGER war mit 9 min recht niedrig, die Blutungszeit betrug knapp eine Minute.

Mit einer Eisentherapie konnte man das rote Blutbild bessern. Neben Thrombosen der Beinvenen kam es im weiteren Verlauf auch zu Bauchdeckenvenenthrombosen, die ausheilten, um wieder zu recidivieren.

1940 kam es zu einem sehr starken Bluterbrechen (1 1/2 l). Die Erythrocyten waren auf 1,7 Mill. abgesunken, der Hb betrug nur noch 24 %, die Leukocyten lagen bei 21 000, davon waren 15 % Eosinophile. Die Blutplättchen lagen bei 1 Mill.

Unter der Bettruhe und der Behandlung mit Calcium, Eisen und Sangostop kam es zu einer Thrombose des rechten Oberschenkels und dann der Bauchdeckenvenen. Es wurde ein Milzextrakt (Extr. lienis Richter) verabfolgt. Peroral zeigte er keinen Effekt. Bei parenteraler Applikation jedoch fielen die Plättchen auf 500 000. Die Knochenmarksuntersuchung ergab eine Verringerung der Megakaryocyten gegenüber vorher. Durch den Milzextrakt erfolgte keine Beeinflussung der Erythro- und Leukopoese. Nach viermonatiger Unterbrechung der Therapie erreichten die Thrombocyten wieder Werte von über 2 Mill.

FORSELL (63) beschrieb 1944 bei einem 52jährigen Patienten eine anämische Polycythämie bei kalzifizierter Milz. Die Diagnose "Kalzifizierte Milz" wurde teils auf Grund der Röntgenuntersuchung, teils auf Grund gewisser hämatologischer Befunde wie z. B. Jolly-Körperchen gestellt. Nach dem Tode des Patienten im Jahre 1947 fand man bei der Sektion eine vollkommen strukturelose kalzifizierte Milz mit einem Gewicht von 50 g und einer Grösse von 7 x 3 x 2 cm. Auf der Grundlage dieses Befundes wird die Möglichkeit diskutiert, dass die Atrophie der Milz beim Zustandekommen des Krankheitsbildes eine zentrale Rolle gespielt hat.

Vor dem Tode wurde folgendes Blutbild festgestellt: 5,67 Mill. Erythrocyten, 87 % Hb, 2,5 % Reticulocyten, 38 000 Leukocyten, davon 1 % Myelocyten, 1 % Metamyelocyten, 9 % Stabkernige, 75 % Segmentkernige, 3,5 % Eosinophile, 2 % Basophile, 3,5 % Lymphocyten, 5 % Monocyten. Starke Anisocytose, reichlich Jolly-Körperchen. Auf 100 Leukocyten entfielen 2 Normoblasten, 1 688 000 Thrombocyten.

SPANGBERG und ZETTERGREN (191) beschrieben eine Thrombocythämie, die durch die Entfernung der vergrösserten Milz noch verschlimmert wurde. Der Fall gehört vielleicht zu den essentiellen Thrombocythämien und wird bei diesen ausführlich besprochen. Die entfernte Milz wog 2 kg und zeigte histologisch eine mässige myeloische Reaktion, stellenweise Bindegewebsvermehrung, kein Eisenpigment.

Der kasuistische Beitrag von D'ANTUONO (6, 7) betrifft eine 40jährige Frau, die mit Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, mässiger hypochromer Anämie und Hepatosplenomegalie eingeliefert wurde. Das Knochenmark zeigte eine Reticumhyperplasie. Es wurde ein Morbus Banti diagnostiziert, die Milzentfernung durchgeführt und das typische Bild einer Fibroadenie gefunden. Nach 20 Tagen stellten sich Zahnfleischblutungen und Ohnmachten ein. Im Blute erschien eine neutrophile Leukocytose und eine Thrombocytose (432 000) ohne morphologische Plättchenveränderungen.

Später traten immer häufiger Zahnfleischblutungen und verstärkte Menstruationsblutungen auf - mit Paraesthesien und Schmerzen in den unteren Extremitäten. Es entwickelte sich eine ausgesprochene Thrombocythämie (2 242 000), eine Anämie und eine Leukocytose (30 400). Die Thrombocy-

ten waren von verschiedener Form und unterschiedlichem Volumen, oft agglutiniert. Im Knochenmark Zeichen einer myeloischen und thromboplastischen Hyperplasie mit sehr zahlreichen Megakaryoblasten und Megakaryocyten. Die Blutungszeit war auf 12 min verlängert, die Gerinnungszeit und die Prothrombinwerte ungefähr normal. Der TGT sowie die Kapillarproben fielen gleichfalls normal aus. Keine Immunkörper im Blutserum und in den Erythrocyten, sowie keine Antithrombocytenantikörper. Die bedeutendsten Thrombocytenvermehrungen kamen beim Auftreten der periodischen hämorrhagischen Krisen vor. Unter der Behandlung mit 1, 4-Dimethyl-sulfonyl-butan (= Myleran) fielen die Plättchenzahlen und besserte sich das Blutungssyndrom.

Bei dem Patienten von MACPHERSON und MA (132) handelte es sich um einen 28jährigen Mann, der mit 18 Jahren eine leichte Ruhr durchgemacht hatte, einige Tage vor der stationären Aufnahme wegen Fieber prophylaktisch ein Medikament gegen Malaria einnahm, und bei dem klinisch eine Splenomegalie im Vordergrund stand. Unter dem Verdacht einer extrahepatischen Pfortaderobstruktion wurde die 1,5 kg schwere Milz entfernt. Nach der Operation kam es zu einer profusen, schwer zu kontrollierenden Blutung aus dem Milzbett, weshalb fünf Stunden später eine Relaparatomie und eine Gazetamponade ausgeführt werden musste. Der postoperative Verlauf war stürmisch, und in den folgenden drei Tagen mussten 4,5 Liter Blut transfundiert werden. Es entwickelte sich weiterhin ein subphrenischer Abszess, der zur Drainage und Resektion der 12. Rippe zwang. Nach der Entlassung trat eine Gewichtsabnahme um 15 kg auf, und 14 Monate nach der Operation verstarb der Patient. Die Obduktion ergab eine Pfortaderthrombose mit Erweiterung der kleinen hepatopetalen Kollateralvenen um den Hauptgallengang.

Wenn auch das Ansteigen der Blutplättchen bereits sieben Monate vor der stationären Behandlung bestand, so entwickelte sich die ausgesprochene Thrombocythämie mit Megakaryocytenproliferation im Knochenmark erst nach der Splenektomie. Die Kombination von Thrombocythämie mit Pfortaderthrombose wurde auch von PARAF und MA (162) an zwei Patienten beobachtet. Bei dem weiter oben angeführten Fall von LACHNIT ist es dagegen nicht klar, ob die Thrombocythämie schon vor der Entfernung der auf Grund einer Milzvenenthrombose vergrößerten Milz vorhanden war.

Auch bei einem weiteren Fall, über den FOUNTAIN (65) 1958 berichtete, wurden Thrombosen im portalen Venensystem beobachtet. Der 53jährige Patient hatte, als er im Jahre 1952 in die Klinik aufgenommen wurde, in den neun vorangehenden Jahren wiederholt Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt erlitten. Der Mann war sehr blass und fühlte sich sehr schwach. Die Leber zeigte sich vergrößert, sie war hart und höckerig, die Leberfunktionsproben fielen jedoch normal aus. Die Milz war tastbar. Oesophagus-

varizen wurden nicht gefunden. Im Blut fanden sich 4,5 Mill. Erythrocyten bei einem Hb-Wert von 8 g% und 12 800 Leukocyten. Das Knochenmark bot das Bild einer reaktiven Hyperplasie der erythropoetischen Reihe.

Die Anämie wurde nun zunächst mit Eisen und Bluttransfusionen behandelt. Im Oktober 1953 entfernte man die Milz. Sie wog 568 g und zeigte eine erhebliche Fibrose und Dilatation der Sinus.

6 Tage nach der Operation trat eine schwere Melaena auf. Wiederum wurden Bluttransfusionen gegeben. Der Hb-Wert betrug 10,1 g%. Von den 37 000 Leukocyten waren 83 % polymorphkernig. 17 % waren Lymphocyten. Die Plättchen, die vor der Operation 145 000 betragen hatten, waren auf 1 140 000 angestiegen. Die Melaena bestand zunächst trotz wiederholter Bluttransfusionen weiter, um dann spontan aufzuhören.

Im Dezember 1953 wurde der Patient entlassen.

Ein Jahr später wurde wegen der rezidivierenden Melaena eine Probelaaparatomie ausgeführt. Man fand eine Milzvenenthrombose, die sich bis zur Pfortader erstreckte. Die Leber war vergrößert und zirrhotisch. Varizen im Magen-Bereich wurden unterbunden, und die Gegend des Pylorus wurde devascularisiert. Einen Monat später musste man wegen einer Pylorusabstruktion eine Gastro-enterostomie vorgenommen werden. Die intermittierenden intestinalen Blutungen dauerten fort.

Bei einer Nachuntersuchung im Dezember 1956 wurden folgende Befunde erhoben:

Blutbild: 3,5 Mill. Erythrocyten, 9,6 g% Hb, 2 % Reticulocyten, 57 600 Leukocyten (90 % Neutrophile, 1 % Eosinophile, 9 % Lymphocyten), 2,1 Mill. Thrombocyten, die vielfach pathologisch geformt waren. Keine Megakaryocyten im peripheren Blut.

Das Knochenmark bot eine normale Erythro- und Leukopoese. Die Megakaryocyten waren vermehrt.

Gerinnungsanalyse: Blutungszeit 5 min, Gerinnungszeit 10 min, Prothrombin (one-stage-method) 15 sec, 17 sec, Retraktion normal, Plasmafaktoren der Vorphase normal, Thrombocyten im TGT sowohl in Normalkonzentration als auch in Originalkonzentration normal aktiv, Kapillarresistenz normal.

Ende Februar 1957 begann die Therapie mit 3 mC P 32, woraufhin die Plättchenzahl bis zur Norm fiel und die Blutungen aufhörten. Im Juni 1957 wurde nach leichtem Ansteigen der Plättchen eine weitere Injektion von 3 mC P 32 notwendig. Während die Plättchen und Leukocyten auf normale Werte fielen, stiegen gleichzeitig die Erythrocyten auf 8,25 Mill.

Schliesslich haben noch 1955 HARDISTY und WOLFF (75) drei Fälle von thrombophiler hämorrhagischer Thrombocythämie mitgeteilt, bei denen die Milz entfernt oder atrophisch angetroffen wurde.

Der erste Fall betraf eine Frau, die 1945 aufgrund der Fehldiagnose "myeloische Leukämie" einer Radiotherapie zugeführt worden war, bis sich 1950 nach

einer Sternalpunktion die Diagnose "Myelofibrose" ergab. 1951 wurde der nunmehr 45jährigen Patientin wegen einer schweren hämolytischen Anämie die Milz entfernt.

Drei Wochen nach der Operation begannen Nasenblutungen, die sie bis zu ihrem Tode ein Jahr später begleiteten. Ausserdem entwickelte sich eine Thrombose im linken Bein. Sie erlag einer Miliartuberkulose, wie die Sektion ergab. Das Knochenmark war teils myelofibrotisch, teils hyperplastisch.

Leukocyten und Thrombocyten stiegen nach der Splenektomie sprunghaft an - es wurden bis zu 2,5 Mill. Thrombocyten und bis zu 100 000 Leukocyten gezählt - und fielen kurz vor dem Tode auf fast normale Werte. Gerinnungsanalyse: Blutungszeit normal bis stark verlängert. Gerinnungszeit, Prothrombinzeit, Prothrombinverbrauch, Thrombocytenagglomeration normal, Kapillarproben negativ. Thrombocyten im TGT in Normalkonzentration vermindert, in Originalkonzentration normal aktiv.

Bei dem zweiten Fall handelte es sich um einen 46jährigen Mann, der wegen eines schweren Nasenblutens zur Aufnahme kam. Der Patient litt bereits seit 6 Jahren unter rezidivierenden Blutungen aus der Nase und hatte auch schon einmal nach einer Zahnextraktion schwer geblutet. An der rechten 5. Zehe fand sich eine ischiämische Ulceration. Die Plättchenzahl war zunächst normal, 14 Tage später betrug sie 1,4 Mill. Die Leukocyten waren bei normalem Differentialbild auf 30 000 vermehrt. In den nächsten drei Jahren kehrten die Nasenblutungen häufig wieder, es kam zu schwerwiegender Melaena und Haematemesis. Die rechte A. dors. pedis thrombosierte, eine venöse Thrombose entwickelte sich an der Fusssohle desselben Fusses.

1953 wurde bei dem Patienten wegen eines Ulcus duodeni eine Magenresektion vorgenommen. Bei der Operation sah man, dass die Milz atrophisch war, sie wurde daher entfernt. Sie wog nur 13 g und bestand hauptsächlich aus einem fibrösen Gewebe.

Kurz nach der Operation Epistaxis und schweres Bluterbrechen. Eine Bluttransfusion wurde notwendig. In den folgenden 18 Monaten, während welcher der Patient beobachtet wurde, trat nur noch einmal Nasenbluten und keine weitere Thrombose auf, obwohl die Plättchenzahlen noch hoch blieben.

Die Plättchen zeigten zum Teil atypische Formen. Im weissen Blutbild kam es zeitweise zu einer Eosinophilie bis zu 20 %. Das rote Blutbild war wechselnd - abhängig vom Ausmass der Blutungen. Die höchste beobachtete Erythrocytenzahl war 5,3 Mill. Das Sternalmark zeigte eine Hyperplasie vornehmlich des myeloischen und des megakaryocytären Systems.

Gerinnungsanalyse: Blutungszeit normal bis verlängert. Gerinnungszeit, Prothrombinzeit, Prothrombinverbrauch, Thrombocytenagglutination normal-Kapillarproben negativ, Thrombocyten im TGT sowohl in Normalkonzentration als auch in Originalkonzentration vermindert aktiv.

Dem 3. Patienten wurde 1927 - er war damals 40 Jahre alt - die vergrösserte Milz entfernt. Man stellte damals die Diagnose eines Banti-Syndroms. Wenige Monate später bemerkte der Patient eine gesteigerte Blutungstendenz nach kleineren Verletzungen. Es kam dann später zu Nachblutungen nach Zahnextraktionen, nach einer Tonsillektomie und anderen kleineren Operationen. Blutungen aus den Mundschleimhäuten, aus der Nase und dem Magen-Darm-Trakt und schliesslich eine Blasenblutung stellten sich ein. 1939 kam es zu einer Thrombose im ZNS und zwei Monate später zu einer solchen der Corpora cavernosa, die einen Priapismus zur Folge hatte.

Thrombocyten zwischen 700 000 und 4,1 Mill., morphologische Atypien wurden gelegentlich beobachtet. Leukocyten 17 000 bis 41 000 mit normalem Differentialbild - ausser einer zeitweiligen Eosinophilie bis zu 9 %. Rotes Blutbild in Abhängigkeit von den Blutungen. Die Erythrocytenzahl erreichte gelegentlich 6,0 Mill., reichlich Normoblasten. Im Sternalmark keine pathologischen Veränderungen.

Gerinnungsanalyse: Blutungszeit normal bis verlängert, Gerinnungszeit, Prothrombinzeit, Prothrombinverbrauch, Thrombocytenagglomeration normal, Kapillarproben negativ, Thrombocyten im TGT in Normal- und in Originalkonzentration vermindert aktiv.

Diesen Fällen aus der Literatur können wir drei weitere Fälle von thrombophiler hämorrhagischer splenopriver Thrombocythämie zur Seite stellen, die während der letzten drei Jahre im hämostaseologischen Labor (Priv.-Doz. Dr. R. MARX) der I. Medizinischen Universitätsklinik München untersucht wurden.

Patientin Veronika S.

Die 1921 geborene Patientin war bis 1956 nie ernstlich krank gewesen. Ihre 70jährige Mutter litt seit ungefähr zehn Jahren unter einem Diabetes mellitus. Die anderen Familienmitglieder waren angeblich alle gesund.

1953 hatte die Patientin ihr erstes Kind geboren. Weihnachten 1956 bemerkte sie eine erneute Zunahme ihres Leibesumfangs. Sie zog ihren Hausarzt zu Rate, der sie zur näheren Untersuchung in ein kleineres Krankenhaus schickte, von wo sie im Januar 1957 in die Chirurgische Universitätsklinik München verlegt wurde.

Dort wurde am 31. Januar 1957 die stark vergrösserte Milz entfernt. Die histologische Untersuchung im Pathologischen Institut der Universität München hatte folgendes Ergebnis:

"Deutliche Vermehrung der Sinusendothelien sowie des Fasergewebes der Pulpa im Sinne einer Fibroadenie bei gleichzeitiger Vermehrung der Milz-follikel. In der Pulpa neben reticulären Zellelementen reichlich myeloische Zellen und zwar vorwiegend reife Formen. Bei Betrachtung des gesamten Milzbildes erscheinen im wesentlichen die Sinusendothelien vermehrt gegenüber den lymphatischen Zellen. Die Zahl der Sinusendothelien überwiegt aber vorwiegend die myeloischen Zellelemente. Diagnose: sog. idiopathische Splenomegalie mit Fibroadenie und mässiger Vermehrung myeloischer

Zellelemente. Diese Veränderung entspricht dem Bild, wie man es beim Banti-Syndrom und bei ähnlichen Erkrankungen findet."

Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Eine Woche nach der Splenektomie wurden folgende Befunde erhoben:

5, 7 Mill. Erythrocyten mit Aniso- und Poikilocytose, 7 o/oo Reticulocyten. 33 400 Leukocyten, davon 1 % Stabkernige, 82 % Segmentkernige, 5 % Eosinophile, 12 % Lymphocyten. 421 800 Thrombocyten. Blutungszeit 50 sec, Gerinnungszeit: nach 36 min noch nicht geronnen. Prothrombinindex 100.

20 Tage nach der Operation waren die Thrombocyten auf 787 000 angestiegen. Die Blutungszeit betrug jetzt 2 min 10 sec, die Gerinnungszeit 4 min 50 sec.

Zur Zeit der Splenektomie bestand schon eine Schwangerschaft im dritten Monat. Im weiteren Verlauf dieser Schwangerschaft traten keine besonderen Beschwerden auf. Die Patientin hatte sich nach der Operation relativ schnell erholt und bis kurz vor der Entbindung daheim in Feld und Stall gearbeitet.

Am 13. 8. 1957 wurde die Patientin von einem unreifen Mädchen in der II. Universitätsfrauenklinik München entbunden. Der Hb-Wert war post partum auf 28 % gesunken. Sonst war das Wochenbett komplikationslos. Nach Eisenmesikation und Bluttransfusionen (insgesamt 2000 ccm) stieg der Hb-Wert auf 49 %. Am 1. 9. 1957 trat plötzlich eine stärkere Genitalblutung auf, die nach Verabreichung von Gynergen und einer Blutkonserve sistierte. Die Patientin wurde jetzt zur weiteren Analyse der bestehenden Blutungsneigung in die I. Medizinische Universitätsklinik verlegt.

Hier sah man eine 36jährige Frau in ziemlich reduziertem Ernährungs- und Kräftezustand, mit blasser Haut und nur mässig durchbluteten Schleimhäuten. Die Lippen waren leicht cyanotisch, die Zunge feucht mit feinem weisslichen Belage. Das Gebiss lückenhaft und stark vernachlässigt. Die Herzaktion war tachycard, über der Spitze und über dem Erb'schen Punkt hörte man ein leises systolisches Geräusch. Der 2. Ton über der Pulmonalis war betont. Am Abdomen fand man eine im Oberbauch liegende reizlose Mittelschnittnarbe. Es war keine Resistenz zu tasten. Der untere Leber Rand lag vier Querfinger breit unter dem Rippenbogen. Die Konsistenz der Leber war deutlich vermehrt. Das linke Iliosacralgelenk war etwas klopfempfindlich.

Blutbild: 52 % Hb, 2, 48 Mill. Erythrocyten, 50 o/oo Reticulocyten. 14 000 Leukocyten, 1 % Stabkernige, 69 % Segmentkernige, 24 % Lymphocyten, 1 % Eosinophile, 5 % Monocyten. Gerinnungsanalyse: 3, 7 Mill. Thrombocyten, Duke 2 min, 55 sec, Lee-White 2 min 30 sec, plasmatische Faktoren der Vorphase im TGT normal, Thrombocytenadhaesion nach MARX 32 % = normal, Prothrombinindex 80, Rumpel-Leede negativ.

Blutchemie: Weltmann KB 5, Takata normal, Thymol normal, direktes Bilirubin 0,09 mg%, Gesamtbilirubin 0,18 mg%, Harnsäure 5,24 mg%, Xanthoprotein 19,5 E.

BKS nach Westergreen 24/50, Gesamteiweiss 6,44 g%.

Elektrophorese: Albumine 36,7 %, Globuline: α_1 10,2 %, α_2 12,5 %, β 17,7 %, γ 27,9 %.

In den nächsten Tagen kam es zu erheblichen Genitalblutungen, die mehrere Bluttransfusionen notwendig machten. Obwohl die Patientin sich nun in einem relativ guten Zustand befand, kam es plötzlich zu einem Kreislaufkollaps, der auf schubweise ablaufende kleinere Lungenembolien zurückzugehen schien. Die Patientin erhielt Kreislaufmittel und Morphium. Am 13.9.1957 schliesslich trat eine weitere Lungenembolie auf, die zum Tode der Patientin führte.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll des Pathologischen Instituts der Universität München:

Subpleurale, subepicardiale und peritoneale Blutungen.

Frische Embolien in den Hauptästen der Aa. pulmonales, sowie ältere kleinere in den peripheren Lungenarterien. Kleinere Infarkte an der Lungenbasis beiderseits. Hochgradiges Lungenoedem. Schlaffe Dilatation der rechten Herzkammer.

Puerperaler atonischer Uterus mit chronischer Endometritis und Myometritis.

Einzelne Cyten in den Ovarien.

Struma nodosa mit cystischen Veränderungen.

Leber: Gewicht 2 700 g. Mittelgradige intrakapilläre myeloische Blutbildung, wobei neben Myelocyten, Promyelocyten reichlich Granulocyten zu finden sind. Die herdförmigen Blutbindungsstätten haben zu Eindruckungen geführt. Die Parenchymzellen sind häufig vakuolisiert und haben Hämosiderineinlagerungen. Bei Fettfärbung stellt man eine feinstropfige Verfettung fest, die nicht nur den beschriebenen Vakuolen entspricht. In den Glisson'schen Feldern eine geringe Zellvermehrung vorwiegend von Reticulumzellen und ganz vereinzelt myeloischen Zellen. Sowohl dort als auch in den Kapillaren finden sich vereinzelt Knochenmarkriesenzellen. Im übrigen eine hochgradige Stauung bis zur Parenchymdissoziation mit Ausbildung von Stauungsstrassen und grosstropfiger Verfettung in diesem Bereich. Diagnose: Leukämoide Reaktion, Stauungsfettleber. Knochenmark: Sehr zellreiches Mark mit allen Vorstufen der roten und weissen Reihe und mit ungeheuer viel Megakaryocyten. Letztere zeigen Kernverklumpungen, Hyperchromasie und sind oft deutlich geschrumpft. An einigen Stellen sogar Karyolysis. Im Femurmark ein ähnlicher Befund, wobei hier die myeloischen Zellelemente deutlich überwiegen und weiter eine starke Eosinophilie dieser Vorstufen auffällt. Diagnose: Hochgradige Vermehrung der Megakaryocyten mit erheblichen degenerativen Veränderungen. Myeloische Metaplasie.

Niere: Geringe Lipoideiweissnephrose. Kleinere streifenförmige Blutungen im Mark.

Patient Franz R.

Der 1902 geborene Patient hat ausser den üblichen Kinderkrankheiten in seiner Jugend keine Krankheit durchgemacht. 1943 erkrankte er an einer Hepatitis, die ihn ein Vierteljahr lang arbeitsunfähig machte. 1953/54 machte sich zum ersten Male eine abnorme Blutungsneigung bemerkbar. Es kam bei Verletzungen zu langdauernden Nachblutungen und leicht zu blauen Flecken, wenn er sich gestossen hatte. Damals wurde bereits bei dem Patienten eine Polycythaemia vera festgestellt. Die Thrombocyten waren im Jahre 1956 auf 585 600 vermehrt.

Im April 1957 erlitt der Patient durch einen Betriebsunfall eine Milzruptur. Die Milz musste entfernt werden. Sie war auf das Dreifache der Norm vergrössert. Der postoperative Verlauf war zunächst gut. Noch in der Klinik platzte jedoch plötzlich die Bauchnarbe, so dass eine nochmalige Operation nötig wurde.

Später fand sich dann häufig im Stuhl Blut. Auch kam es relativ häufig zu subcutanen Hämatomen. So zog sich der Patient beispielsweise durch einen leichten Stoss gegen den Arm ein grosses Hämatom zu, das vom Chirurgen eröffnet werden musste. Gleichfalls eröffnet werden musste ein grosser Bluterguss am Oberschenkel. Ein ausgedehntes Hämatom im Bereich der Brust konnte zum Teil mit der Spritze abgesaugt werden.

Wie der Patient angab, wurde er etwa jeden zweiten bis dritten Tag von Zuständen heimgesucht, die durch den Ausfall gewisser geistiger Leistungen gekennzeichnet sind. Er sässe dann wie benommen hat, könnte keine Antwort mehr geben, verstünde nicht mehr, was die anderen zu ihm sagten, wenn er auch hörte, dass man zu ihm redete, ebenso wie er zwar noch sehen könnte, mit dem Gesehenen jedoch nichts anzufangen wüsste. Diese Zustände dauerten jeweils ungefähr 10 Minuten.

Wie von ärztlicher Seite bestätigt wurde, kamen bei dem Patienten im Abstand von jeweils mehreren Monaten auch epileptiforme Krämpfe vor. Der erste Anfall dieser Art ereignete sich im Dezember 1957. Der Patient gab an, dass dem Anfall jeweils ein Zucken im Kopfe voranging, worauf er das Bewusstsein verlöre. Jedoch kam es nie zum Abgang von Urin oder Faeces, auch ein Zungenbiss kam nicht vor. Weitere Einzelheiten wurden nicht bekannt. Die in der I. Medizinischen Klinik der Universität München vorgenommene elektroencephalographische Untersuchung ergab keinen pathologischen Befund.

Im übrigen fühlte sich der Patient müde und schwach. Er ging keiner Tätigkeit mehr nach.

In der Medizinischen Klinik Westkrankenhaus in Augsburg, wo der Patient verschiedentlich untersucht und behandelt wurde, hat man folgende Befunde erhoben:

18.4.1958

Blutbild: 5,52 Mill. Erythrocyten, 92 % Hb. 28 700 Leukocyten, davon 5 % Basophile, 6 % Eosinophile, 2 % Myelocyten, 25 % Stabkernige, 49 % Segmentkernige, 9 % Lymphocyten, 1 % Monocyten. Vereinzelt Jolly-Körperchen.

Blutchemie: Rest-N 96 mg% (einen Monat später: 25 mg%), Weltmann KB 8, Thymol (+).

BKS nach Westergreen 1/2.

Volhard'scher Wasserversuch: normale Ausscheidung, normale Konzentration.

Elektrophorese: Albumine 62 %, Globuline: α_1 2,0 %, α_2 8,0 %, beta 10 %, gamma 18 %.

Prothrombinindex 74, Acceleratoren 74 %, Rumpel-Leede negativ.

19.11.1958

Blutbild: 4,9 Mill., 94 % Hb, 44 800 Leukocyten, davon 6 % Eosinophile, 30 % Stabkernige, 53 % Segmentkernige, 6 % Lymphocyten, 1 % Monocyten, 4 % orthochrome Normoblasten.

Zur Klärung der hämorrhagischen Diathese wurde der Patient an Priv.-Doz.

Dr. R. MARX überwiesen.

Blutbild: 90 % Hb, 5,2 Mill. Erythrocyten, 44 000 Leukocyten, davon 1 % Myeloblasten, 1,5 % Myelocyten, 19 % Stabkernige, 55,5 % Segmentkernige, 12 % Eosinophile, 1,5 % Basophile, 9 % Lymphocyten, 0,5 % Monocyten.

Die Untersuchung des Sternalmarks ergab eine massiv gesteigerte Myelopoese mit Hyperplasie aller drei Zellsysteme, insbesondere war die Thrombopoese extrem überschüssend. Die Fettzellen waren total geschwunden.

Gerinnungsanalyse: 14.4.1959

1,68 Mill. Thrombocyten, Duke 15 min 6 sec, Lee-White 9 min, Faktor VIII im TGT normal, quantitativ 32 %, serumständige Faktoren der Vorphase im TGT pathologisch, quantitativ 22 %, Prothrombinindex 68, Prothrombinverbrauch normal.

TEG: $r = 6$ min, $k_1 = 3$ min, $m_E = 100$, Pseudofibrinolyse.

Thrombocytenmetamorphogramm nach MARX, KÖPPEL, KÖHL und KREITER:

Stadium I 0 %, Stadium II 9 %, Stadium III 14 %, Stadium IV 77 %.

Nachuntersuchung am 27.11.1959

Erheblich vorgealteter 57jähriger Mann in reduziertem Kräftezustand. Haut und sichtbare Schleimhäute waren gut durchblutet. Kein Ikterus, keine Petechien, keine Hämatome. An der Lunge basal beiderseits einzelne mittelblasige Rasselgeräusche. Cor: Arrhythmia absoluta. Frequenz 70/min, kein Pulsdefizit, Herztöne rein. Der untere Leberrand lag drei bis vier Querfinger breit unter dem Rippenbogen. Die Leber zeigte mässig vermehrte Konsistenz, war jedoch nicht druckempfindlich. Mannsfaustgrosser Narbenbruch von der Splenektomie herrührend. Beiderseits eine faustgrosse Hydrozele.

An den Extremitäten fiel eine oedematöse Schwellung beider Unterschenkel auf, die rechts stärker als links ausgeprägt war. Eine mittelschwere Varikosis wurde beiderseits angetroffen.

Die Pupillen reagierten prompt auf Licht und Konvergenz. Der Patellarsehnenreflex und der Bauchdeckenreflex waren beiderseits nicht auslösbar. Die Reflexe der Babinski-Gruppe fielen auf der rechten Seite positiv aus. Vermutlich standen diese Ausfälle mit den obengeschilderten Absenzen und epileptiformen Anfällen in Zusammenhang. Wir verweisen auf die weiter oben beschriebenen zerebralen Manifestationen bei Thrombocythämie, wie sie von MEISSNER (146), HOLST (88), SCHÜPBACH und HERRMANN (181), JASINSKI (94) und FINE OLIVARIUS (58) dargestellt worden sind. Ein weiterer Fall (Patientin Anna B.) wird anschliessend mitgeteilt.

Blutbild: 4,58 Mill. Erythrocyten, 88 % Hb, 43 000 Leukocyten, davon 2 % Myelocyten, 5 % Metamyelocyten, 16 % Stabkernige, 58 % Segmentkernige, 7 % Lymphocyten, 2 % Monocyten, 5 % Eosinophile, 5 % Basophile, 2 % Megakaryocyten.

Blutchemie: Weltmann KB 7, Takata normal, Rest-N 24,8 mg%. Gesamteiweiss: 7,66 g%.

Elektrophorese: Albumine 50 %, Globuline: $\alpha_1 = 4,8 \%$, $\alpha_2 = 6,6 \%$, $\beta = 11,4 \%$, $\gamma = 27,0 \%$.

Gerinnungsanalyse: 2 Mill. Thrombocyten mit starker Anisocytose, vereinzelt Riesenformen mit reichlich Granulationen, Schwanzformen. Die Thrombocyten waren in grösseren Agglutinaten gelagert (siehe Abb. 4 und 5!).

Duke 22 min, Prothrombinindex 45, Thrombocyten im TGT in Normalkonzentration normal aktiv.

TEG: $r = 14$ min, $k_1 = 5 \frac{1}{2}$ min, $m_E = 53$, Pseudofibrinolyse.

Wenige Wochen später verstarb der Patient. Über die näheren Umstände seines Todes wurde nichts bekannt.

Patientin Anna B.

Patientin des Instituts für physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München.

Die 1907 geborene Patientin kann sich daran erinnern, als Kind Masern und Keuchhusten mitgemacht zu haben. Seit ihrem 20. Lebensjahr leidet sie unter Kopfschmerzen. Gleichzeitig fielen bei ihr rote Wangen und blaurot verfärbte Hände auf.

1949 wurde die Diagnose "Polycythaemia vera" gestellt und die Leber vergrössert gefunden. Auf Röntgenbestrahlung des Skelettsystems schwanden die Kopfschmerzen sofort. Seither blieben aber auch ihre Menstruationsblutungen aus. Hormongaben und Drüsenimplantationen blieben erfolglos. Im Grossen und Ganzen befand sich die Patientin jedoch in der nächsten Zeit wohl.



Abbildung 4: Pat. Franz R., peripheres Blut



Abbildung 5: Pat. Franz R., peripheres Blut

1951 wurde die Appendix entfernt. Wiederum wurde eine starke Vermehrung der Erythrocyten festgestellt und zunächst mit Aderlässen behandelt. Danach trat ein Herzinfarkt auf, der einen längeren Klinikaufenthalt notwendig machte.

1953 wurde sie mit radioaktivem Phosphor behandelt. Seit 1954 leidet sie unter starken Schweissausbrüchen. In einer Privatklinik wurden ihr 17 Injektionen mit Serum von Hämophilie-Kranken verabreicht. 1956 traten nach der Tonsillektomie schwere Blutungen auf, die eine Nachoperation nötig machten. Seitdem erholte sich die Patientin nicht mehr richtig. Starke Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt verursachten eine schwere Anämie. Im Jahre 1956 wurde ein längerer Krankenhausaufenthalt erforderlich, wobei sechs Bluttransfusionen verabfolgt wurden.

Im Januar 1957 bemerkte die Patientin, dass ihr Stuhl schwarz verfärbt war. Es kam mehrfach zu blutigem Erbrechen. Bei der klinischen Untersuchung fiel über der Herzspitze ein leises Systolicum auf. Der untere Leberrand lag drei Querfinger unter dem Rippenbogen. Die Milz stand ungefähr handbreit unterhalb des Rippenbogens. Die Lungenstandardaufnahme zeigte ein linksbetontes Herz und innerhalb der Hili alte Verkalkungen. Die Magenbreipassage ergab eine Abdrängung des Magens nach rechts durch den Milztumor. Reizschleimhaut des Magens, kein Nachweis einer typischen Nische.

Blutbild: 3,5 Mill. Erythrocyten, 45 % Hb, 11 o/oo Reticulocyten, 20 000 Leukocyten, davon 8 % Stabkernige, 81 % Segmentkernige, 2 % Eosinophile, 9 % Lymphocyten, 184 500 Thrombocyten.

Prothrombinindex 90.

BKS nach Westergreen 8/13.

Zur Behandlung wurden Schluckthrombin, Vitaminpräparate, Adrenoxyl und Ferritrat eingesetzt. Die Blutungen verschwanden, das Blutbild besserte sich erheblich.

Ende 1957 musste die Patientin wiederum in die Klinik aufgenommen werden. Es waren wieder Magen-Darmblutungen mit blutigem Erbrechen und schwarzem Stuhl aufgetreten. Der Hb-Wert sank auf 50 %. Die Behandlung wurde mit den oben angegebenen Medikamenten durchgeführt, ausserdem wurden Bluttransfusionen verabfolgt, woraufhin die Blutungen zum Stillstand kamen und sich das Blutbild zufriedenstellend besserte.

Um die Patientin von den durch die vergrösserte und indurierte Milz verursachten Beschwerden - Blähungen, Druck- und Völlegefühl - zu befreien, wurde eine Röntgenbestrahlung der Milz mit insgesamt 1 000 r in vier Sitzungen durchgeführt. Die Milz verkleinerte sich, und die Beschwerden liessen nach. Im Januar 1958 wurde die Patientin in relativ gutem Zustand entlassen.

Blutuntersuchung am 15. 5. 1958

3,07 Mill. Erythrocyten, 45 % Hb, 12 800 Leukocyten, 88 % Segmentkernige, 7 % Lymphocyten, 5 % Eosinophile.

932 400 Thrombocyten, Lee-White 7 1/2 min, Prothrombinindex 81 %, serumständige Faktoren der Vorphase im TGT 62 % der Norm.

Im Juli 1958 musste die Patientin hochgradige anämisch wieder in die Klinik zurückkommen. Über allen Ostien war ein deutliches Systolicum zu hören. Der untere Leberrand lag drei Querfinger unter dem Rippenbogen, die Leber fühlte sich etwas derb an. Die Milz lag als harter Tumor handbreit unter dem Rippenbogen. Jetzt wurden 439 560 Thrombocyten gezählt, der Hb betrug 48 %, die Werte der Blutchemie lagen im Normbereich. Neuerlich angestellte Röntgenuntersuchungen des Magen-Darm-Traktes erbrachten wiederum keinen Anhalt für das Vorliegen eines Ulcus, eines infiltrierenden Prozesses oder von Oesophagusvarizen. Der rectale Kontrasteinlauf zeigt einen funktionellen Reizzustand des Colons, jedoch keine organischen Wandveränderungen.

Die intestinalen Blutungen rezidierten in den nächsten Monaten häufig. Mit Haemostypticis und Bluttransfusionen konnte die hämorrhagische Diathese jeweils kurzdauernd gebessert werden.

Gerinnungsanalyse: 18.10.1958

283 000 Thrombocyten, Faktor VIII im TGT normal, serumständige Faktoren der Vorphase im TGT deutlich vermindert, entsprechend 30 % der Norm, Prothrombinindex 61,

TEG: $r = 8$ min, $k_1 = 4$ min, $m_E = 142$.

Nach Vitamin-K-Medikation stieg die Aktivität der serumständigen Vorphasefaktoren auf 69 % der Norm.

25.2.1959

330 000 Thrombocyten, Lee-White 8 min, Faktor VIII im TGT normal, serumständige Vorphasefaktoren im TGT 67 % der Norm, Prothrombinindex 69,

TEG: $r = 10$ min, $k_1 = 6$ min, $m_E = 86$, Pseudofibrinolyse.

Anfang März wurde eine Probelaaparatomie durchgeführt und starke Verwachsungen der Milz mit dem Magen und dem Colon transversum gefunden. Die Milz wurde entfernt.

Histologische Untersuchung der Milz durch Prof. Büngeler: "Weitgehende Atrophie der Sekundärfollikel, sowie hochgradige Proliferation des reticulären Pulpagewebes mit hyperplastischen Gefäßothelien und zahlreichen kleinen leukocyitären Infiltraten. Ferner viele Siderophagen. Keine spezifischen Veränderungen."

Etwa 14 Tage nach der Operation kam es zu Anfällen, die mit Bewusstlosigkeit einhergingen und Krämpfen an beiden Armen und Beinen. Schon vorher war einmal Flimmern mit Doppelbildern vor den Augen aufgetreten. Nach den Anfällen konnten keine neurologischen Ausfälle festgestellt werden.

Ein vier Wochen nach der Operation erhobenes Blutbild hatte folgende Zusammensetzung:

4,52 Mill. Erythrocyten, 69 % Hb, 58 200 Leukocyten, 6 % Stabkernige, 86 % Segmentkernige, 14 % Lymphocyten, 4 % Monocyten.

Der Hämatokrit beträgt nur 29 Vol%.

BKS nach Westergreen 10/25.

Blutchemie und Elektrophorese im Normbereich. Coombstest negativ.

Myelotomie am 27. 4. 1959

Ausstriche: Reichlich kernhaltige Zellen in diffuser Verteilung. Ganz überwiegend rechts verschobene Granulopoese mit Tendenz zu Hypersegmentation und Eosinophilie. Verstärkung der neutrophilen Plasmagranulation. - Erythropoese spärlich, ebenfalls rechtsverschoben, normoblastisch, sehr starke Anisocytose, Poikilocytose, Polychromasie. - Mässiger Anteil von Megakaryocyten. Relativ reichlich Histio-Monocyten.

Histologischer Befund: Unauffälliger Knochenbau, nur stellenweise etwas plumpere Bälkchen. Markräume weit ausgefüllt mit teils homogenen, teils bröckeligen Massen, basophil bis rötlich tingiert, stellenweise in fibröser Organisation, teils völlig fibrös umgewandelt. Normale Markstruktur ganz aufgehoben, nur vereinzelt rechts verschobene Granulopoese, einzelne Riesenzellen, Plasmazellen, Lymphocyten. Gefässe teils verödet, teils mit Auflösung der Intima und der Endothelien.

Gerinnungsanalyse: 29. 4. 1959

1,5 Mill. Thrombocyten, Faktor VIII quantitativ nach GEIGER und MA 32 %, Faktor IX quantitativ nach GEIGER und MA 35 %, Prothrombinindex 78,

TEG: $r = 3$ min, $k_1 = 2$ min, $m_E = 268$, Pseudofibrinolyse.

Thrombocytenmetamorphogramm nach MARX, KÖPPEL, KÖHL und KREITER:

Stadium I 0 %, Stadium II 15 %, Stadium III 8 %, Stadium IV 77 %.

Nach Behandlung mit Adrenoxyl und Vitamin K wurde die Patientin Ende April 1959 in relativ gutem Allgemeinzustand entlassen.

Nachuntersuchung am 19. 5. 1960

Die Patientin hatte sich während des letzten Jahres relativ wohl befunden und war wieder ihrer Arbeit nachgegangen. Vor einigen Tagen war heftiges Nasen- und Zahnfleischbluten aufgetreten.

Blutbefunde: 4,06 Mill. Erythrocyten, 73 % Hb, 5 900 Leukocyten, Hämatikrit 43,

1 146 000 Thrombocyten, Lee-White 8 1/2 min, Prothrombinindex 68, Prothrombinverbrauch normal, serumständige Faktoren der Vorphase im TGT normal bis leicht vermindert.

TEG: $r = 9 \frac{1}{2}$ min, $k_1 = 1$ min, $m_E =$ Pseudofibrinolyse.

TABELLE 9 Thrombophile und hämorrhagische splenoprive Thrombocythämien

Autor	Alter	Geschl.	Erythrocyten, in Millionen	Leukocyten, in Tausend	Thrombocyten in Millionen	Blutungen	Thrombosen
EPSTEIN u. KRETZ	56	m	3, 0 - 7, 5	13 - 20	1, 2 - 2, 2	+	+
EPSTEIN u. GOEDEL							Vasculäre Schrumpfmilz (7 g)
LACHNIT	46	w	2, 8 - 5, 0	14 - 20	0, 5 - 1, 0	+	Splenektomie
FORSELL	52	m	5, 7	38	1, 7	+	Calcifizierte Milz
SPANGBERG u. ZETTERGREN	45	w	2, 7 - 4, 1	8 - 70	0, 2 - 5, 2	+	Durch Splenektomie verschlimmerte essentielle Thrombocythämie?
D'ANTUONO	40	w	Anämie	30	0, 4 - 2, 2	+	Splenektomie
MACPHERSON u. MA	28	m			erhöht	+	Splenektomie
FOUNTAIN, Fall 2	53	m	3, 5	20 - 64	0, 8 - 2, 1	+	Splenektomie
HARDISTY u. WOLFF, Fall 1	45	w		15 - 100	0, 5 - 2, 5	+	Splenektomie wegen hämolytischer Anämie
HARDISTY u. WOLFF, Fall 2	46	m	bis 5, 3	9 - 30	0, 2 - 1, 8	+	Milzatriphie (13 g)
HARDISTY u. WOLFF, Fall 3	67	m	bis 6, 0	17 - 41	0, 7 - 3, 4	+	Splenektomie
Pat. Veronika S.	36	w	2, 5 - 3, 2	14 - 20	3, 7	+	Splenektomie
Pat. Franz R.	57	m	4, 3 - 5, 5	28 - 43	1, 7 - 2, 0	+	Splenektomie
Pat. Anna B.	52	w	4, 5	58	1, 5	+	Splenektomierte Polycythaemia vera

Nachuntersuchung am 6. 7. 1960

1, 7 Mill. Thrombocyten

Thrombocyten im TGT in Normalkonzentration normal aktiv, in hoher Konzentration (8 Mill.) stark hemmend. Gleichartig verhielten sich eingefrorene Thrombocyten (näheres im Kapitel über die Gerinnungsstörungen!).

Bei dieser Patientin handelte es sich wie bei den Patienten Karl N. und Franz R. und wie bei der Patientin von PETRESCU und MA (165) um den Zustand nach Splenektomie bei einer Polycythaemia vera. Die Thrombocytenvermehrung auf über eine Million besteht nun seit über einem Jahre. Es scheint sich demnach nicht um die übliche passagere Thrombocytose nach Splenektomie zu handeln sondern um eine persistierende splenoprive Thrombocythämie.

III. DIE GERINNUNGSSTÖRUNGEN BEI DEN THROMBOCYTHÄMIEN

Die Gerinnungsstörungen bei den Thrombocythämien manifestieren sich klinisch in dem Auftreten von Blutungen und Thrombosen. Je nachdem, ob diese beiden Symptome allein oder gemeinsam vorhanden waren, konnten wir folgende drei Formen unterscheiden:

1. die monothrombophilen Thrombocythämien,
2. die monohämorrhagophilen Thrombocythämien,
3. die thrombophilen hämorrhagischen Thrombocythämien.

a) Die Thrombosen

aa) Lokalisation der Thrombosen

Die Thrombosen bei den Thrombocythämien können sowohl arterielle wie venöse Gefässe betreffen. Sie verteilen sich nicht gleichmässig auf alle Körperbezirke, sondern bevorzugen bestimmte Gefässprovinzen.

Relativ am häufigsten werden die Arterien im Bereich des Fusses befallen (9 Fälle). Klinischer Ausdruck dieser Gefässverschlüsse sind gangränöse Erscheinungen an den Zehen, die den auf der Grundlage von Erfrierungen oder Arteriosklerose entstandenen Ernährungsstörungen nicht unähnlich sind.

Etwa gleich häufig sind die Gefässverschlüsse im Zentralnervensystem, die sich in flüchtigen Paresen und Paraesthesien, vorübergehendem Bewusstseinsverlust und fokalen Anfällen manifestieren (8 Fälle). Es folgen sodann in der Häufigkeit die venösen Thrombosen der Beine (7 Fälle), die Obstruktionen im Bereich der Mesenterialgefässe, der Pfortader und der Milzvene (6 Fälle).

Weniger häufig werden Thrombosen in den Lungenarterien beobachtet (4 Fälle), wobei es im Einzelfall oft unklar bleibt, ob es sich hier um an Ort und Stelle entstandene Thrombosen oder um Embolien handelt. Zweimal entstand durch Thrombose der Corpora cavernosa ein Priapismus.

Seltener kam es zu thrombotischen Gefässverschlüssen an den Arterien der Hand, den Bauchdeckenvenen und der Nebennierenarterie (je 1 Fall).

bb) Pathogenese der Thrombosen

Dass der starken Thrombocytenvermehrung für die Entstehung der Thrombosen eine entscheidende Bedeutung zukommt, ist wohl keine Frage. Wie die monohämorrhagophilen Thrombocythämien jedoch zeigen, muss eine Erhöhung der Plättchenzahl nicht notwendiger Weise eine Thrombose nach sich ziehen. Andererseits kommen Thrombosen häufig genug auch bei normalen Plättchenzahlen vor. Mithin kann man in der Thrombocytenvermehrung nur einen unter anderen an der Thromboseentstehung beteiligten Faktoren erblicken.

VIRCHOW nannte 1846 als Ursachen der intravasalen Thrombusbildung folgende drei Faktoren, die sog. VIRCHOW'sche Trias:

- Schädigung des Gefässendothels,
- Verlangsamung der Blutströmung,
- Änderungen der Blutbeschaffenheit.

Diese drei Faktoren können sich auch unter einander beeinflussen. Beispielsweise zieht die Strömungsverlangsamung eine Verkürzung der Gesamtblutgerinnungszeit nach sich (SARTORI (179)).

Im wesentlichen ist also die Thrombose ein lokales Ereignis (R. JÜRGENS (97)).

Es wäre natürlich denkbar, dass besonders bei den monothrombophilen Thrombocythämien Gerinnungsstörungen im Sinne einer Hypercoagulabilität vorliegen könnten. Diese Hypothese kann jedoch mit gerinnungsanalytischen Befunden nicht belegt werden.

Es ist jedoch anzunehmen, dass allein durch die übernormal hohe Thrombocytenzahl in der Volumeneinheit die Möglichkeit der Plättchen zur Adhäsion und Agglomeration gesteigert ist, auch wenn beim einzelnen Plättchen diese Funktionen normal ausgebildet sind.

b) Die Blutungen

aa) Das Blutungsbild bei den hämorrhagischen Thrombocythämien

Die bei den Thrombocythämien auftretenden Blutungen äussern sich in Form einer Koagulopathie (= hämophiloides Blutungsbild). Es werden regelmässig Petechien, wie sie für die Thrombopenien charakteristisch sind und wie sie auch bei den vasculären Blutungsübeln und zuweilen auch bei den Thrombopathien angetroffen werden, bei den thrombocythämischen Blutungen vermisst. Nur REMDE und MA (171) berichteten über eine Thrombocythämie mit Petechien. In diesem Falle zeigte sich auch der Rumpel-Leede'sche Stauversuch positiv, der bei den Thrombocythämien in der Regel negativ auszufallen pflegt.

Nach der Häufigkeit geordnet werden bei den Thrombocythämien folgende Blutungsbilder gefunden:

Blutungen im Magen-Darm-Trakt, die sich in Form von Melaena und Hämatemesis äussern (18 Fälle).

Hautblutungen - als Suffusionen, Sugillationen Eckchymosen und Hämatome auftretend (16 Fälle).

Nasenbluten (13 Fälle).

Zahnfleischblutungen (12 Fälle).

Nachblutungen nach Operationen, insbesondere nach Zahnextraktionen und Tonsillektomien (11 Fälle).

Blutungen aus dem weiblichen Genitale, insbesondere als verstärkte Menstrualblutungen (5 Fälle).

Hämaturien (3 Fälle).

Ferner subperiostale Blutungen, conjunctivale Suffusionen, subpleurale, subepicardiale und peritoneale Blutungen, subependymale Blutungen in den Ventrikeln, Stammhirnblutungen (je 1 Fall).

Häufig werden bei den Thrombocythämien auch Nachblutungen nach Venenpunktionen beobachtet.

bb) Pathogenese der Blutungen

Für die thrombocythämischen Blutungen können folgende Entstehungsmechanismen diskutiert werden:

1. Die Blutungen sind auf Zirkulationsstörungen durch Kapillar- und Venenthrombosen zurückzuführen.
2. Einer der an sich in normaler Menge vorhandenen plasmatischen Faktoren wird durch die erhöhte Thrombocytenzahl derart verbraucht, dass doch ein Mangel entsteht.
3. Die Blutungen sind Folge einer funktionellen Minderwertigkeit der Thrombocyten.
4. Gewisse gerinnungsfördernde Thrombocytenfaktoren wirken hemmend auf die Blutgerinnung ein, wenn sie im Überschuss vorhanden sind.
5. Aus den Thrombocythämie-Plättchen werden vermehrt Hemmkörper freigesetzt.
6. Es besteht ein Mangel an bestimmten Plasmafaktoren.

Die einzelnen Hypothesen sollen im Folgenden ausführlicher abgehandelt werden.

1. Die Blutungen sind auf Zirkulationsstörungen durch Kapillar- und Venenthrombosen zurückzuführen.

Dass Thrombosen kleinerer Gefässe häufig Blutungen nach sich ziehen, ist bekannt. Hierin die Ursache der Thrombocythämie-Blutungen zu suchen, wenn man im Ablauf der Blutgerinnung keinen Defekt nachweisen konnte, ist naheliegend. So haben SOULIER und MA (189) bei 27 Patienten mit essentiellen und symptomatischen Thrombocytosen, bei denen die Thrombocytenzahlen ständig über 400 000 pro mm³ lagen, den Blutstillungs- und Gerinnungsmechanismus eingehend untersucht. 20 dieser Patienten wiesen eine Blutungsneigung, 6 ausgedehnte Venenthrombosen auf. Die Störungen der Hämostase waren geringfügig und wechselnd,

liessen auch keine Beziehung zur Thrombocytenzahl und zum klinischen Bilde erkennen. Und so kamen die Verfasser zu dem Schluss, die paradoxen Blutungen bei den Thrombocytosen seien in erster Linie durch Zirkulationsstörungen nach Kapillar- und Venenthrombosen bedingt, während die festgestellten Störungen der Blutstillung nur eine begünstigende Rolle spielten. Diese Anschauung deckt sich mit der Auffassung von WASSERMANN und MA (206), die aufgrund ihrer Beobachtungen an drei Patienten mit essentieller hämorrhagischer Thrombocythämie zu der Ansicht gelangten, dass die Thrombosen als Ursache der begleitenden Diathese und auch aller anderen Symptome anzusehen sind. Die gleiche Meinung vertritt MALLARMÉ (133).

Hierzu ist nun folgendes zu sagen: Wenn es sich auch bei diesen Thrombosen um Mikrothrombosen handelt, die klinisch als solche nicht manifest zu werden brauchen, so ist doch auffallend, dass bei vielen hämorrhagischen Thrombocythämien keine Thrombosen grösserer Gefässe beobachtet werden und ferner, dass bei manchen Thrombocythämien mit klinisch manifesten Thrombosen keine Blutungen angetroffen werden. Mithin erscheinen doch Zweifel angebracht, ob die These von den Mikrothrombosen wirklich auf alle Thrombocythämie-Blutungen zutrifft.

Und weiter: Die Autoren, die in den Mikrothrombosen die Ursache der Thrombocythämie-Blutungen sehen, gehen davon aus, dass es ihnen möglich sei, Gerinnungsstörungen, wenn sie vorhanden wären, nachzuweisen. Das ist freilich eine unbewiesene Voraussetzung. Im Gegenteil scheinen neuere Untersuchungen zu bestätigen, dass bei den Thrombocythämien Gerinnungsstörungen vorliegen, die sich dem Nachweis durch die üblichen Routinemethoden entziehen. Davon wird weiter unten noch ausführlich die Rede sein.

2. Einer der an sich in normaler Menge vorhandenen plasmatischen Faktoren wird durch die erhöhte Thrombocytenzahl derart verbraucht, dass doch ein Mangel entsteht.

Beispiel: Die Blutungen sind Folge einer absoluten Hypinose, die auf den gesteigerten Fibrinverbrauch durch die einsetzende Thrombenbildung zurückzuführen ist.

War im vorigen Abschnitt von den durch Mikrothrombosen ausgelösten Zirkulationsstörungen die Rede, so soll hier von einem weiteren Entstehungsmechanismus der Thrombocythämie-Blutungen gesprochen werden, dessen Ursache gleichfalls in der Thrombophilie der Thrombocythämiker liegt. So haben LEVIN und MA (125) die hämorrhagische Diathese bei der Thrombocythämie dadurch erklärt, dass es durch subklinische Thrombosen zu einem starken Fibrinogen- und Prothrombinverbrauch komme, so dass zeitweilig ein Mangel an diesen Faktoren auftrete. ARLOTTI und BALLERINI (10) fanden bei vier untersuchten Thrombocythämikern zeitweise eine Herabsetzung des Fibrinogens auf $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{2}$ der Norm. Dieser Fibrinogenmangel, der bei den Polycythämien relativ ist durch den geringeren Plasmaanteil bei erhöhtem Hämatokrit, werde hier absolut durch den gesteigerten Fibrinogenverbrauch bei einsetzenden Thrombosen und klinisch unerkennbaren Mikrothrom-

bosen infolge der Thromboseneigung durch die stark vermehrten Thrombocyten.

Diese Befunde werden nun allerdings von anderen Autoren, die den Fibrinogen- und Prothrombinspiegel untersucht haben, nicht bestätigt. Der Prothrombinindex lag bei 25 von 33 Patienten im Normbereich, bei 8 Patienten war er auf 70 % und weniger vermindert. Der Fibrinogenspiegel war bei 11 Patienten normal oder erhöht.

3. Die Blutungen sind Folge einer funktionellen Minderwertigkeit der Thrombocyten.

Es war naheliegend, die Ursache der thrombocythämischen Blutungen in der Bildung einer Überzahl funktionsuntüchtiger Plättchen zu vermuten. Das häufig beobachtete Auftreten pathologisch geformter Plättchen schien diese These zu bestätigen. GROSS und PROLL (70) prägten schliesslich den Begriff der "Dystrombocytose", der besagen will, dass die zahlenmässig über die Norm vermehrten Plättchen funktionell den normalen Anforderungen nicht genügen. GROSS und PROLL rechneten die Dystrombocytosen zu den "Thrombopathien im weiteren Sinne", die in der folgenden Tabelle übersichtlich zusammengestellt sind.

Aufteilung der "Thrombopathien im weiteren Sinne" nach Thrombocytenzahlen und funktionellen Kriterien - etwas abgeändert nach GROSS und PROLL

Thrombocyten in Tausend	unter 50	50 - 150	150 - 300	über 300
Vorkommen von Funktionsstörungen	regelmässig	wechselnd	selten	nicht selten
Art der Funktions- störung	meist komplett	-----	oft partiell	-----
Krankheitsbezeich- nung	--Thrombopenien-----		Thrombopathien im engeren Sinne	Dystrom- bocytosen

Im Folgenden soll über Untersuchungen berichtet werden, die den Nachweis von Plättchenfunktionsstörungen zum Ziel haben.

Morphologische Atypien.

Wiederholt wurde bei den Thrombocythämien das Auftreten pathologisch geformter Plättchen beschrieben. Man beobachtete eine oft erhebliche Anicytose mit Riesenplättchen bis zu 7 μ Durchmesser, schwache oder fehlende Granulierung, sog. blaue Plättchen, Stab-, Wurst- und Schwanzformen und sog. Ogata-Ketten. Schliesslich wurden aber immer auch Thrombocythämien gesehen, bei denen keine morphologischen Plättchenveränderungen nachweisbar waren.

Auch wir konnten bei einigen unserer Patienten im Ausstrich morphologische Atypien beobachten (vgl. Abb. 4 und 5!). In allen Fällen waren aber genügend normal geformte Plättchen vorhanden, die einen normalen Funktionsablauf garan-

tieren müssten, wollte man normales Aussehen mit normaler Funktionstüchtigkeit gleichsetzen.

Im übrigen geht schon aus den Untersuchungen von ARNETH (12) hervor, dass im herkömmlichen Blutaussstrich praktisch bei allen Blutkrankheiten morphologische Veränderungen an den Plättchen gesehen werden und dass diese morphologischen Atypien nicht krankheitsspezifisch sind.

Gerinnungsanalytische Befunde:

Die Funktionen der Thrombocyten, die in den Vorbemerkungen kurz dargestellt wurden, können nur zum Teil durch besondere Untersuchungsmethoden isoliert analysiert werden. Davon abgesehen werden aber Leistungen der Thrombocyten auch bei vielen anderen gerinnungsanalytischen Untersuchungen, die das Zusammenspiel sowohl thrombocytogener als auch plasmatischer Faktoren wiedergeben, miteinbezogen. Die Ergebnisse, die mit diesen globalen Gerinnungstests gewonnen wurden, sollen hier zuerst angeführt werden.

Blutungszeit:

Der Normalwert der Methode nach DUKE liegt zwischen 2 und 4 min. Die Blutungszeit ist verlängert bei den Thrombopenien und Thrombopathien. Befunde bei den Thrombocythämien: Es werden 54 Beobachtungen bei 46 Patienten mitgeteilt. Meistens wurde eine Verlängerung der Blutungszeit angetroffen, oft jedoch wird die Blutungszeit auch normal gefunden (34 mal verlängert, 20 mal normal). Die Variationsbreite geht von 1/2 min. bis zu stundenlang anhaltenden Nachblutungen aus dem Schneppestich. Der Ausfall der Blutungszeit kann beim selben Patienten von Untersuchung zu Untersuchung unterschiedlich sein. Eine signifikante Abhängigkeit der Blutungszeit von der Thrombocytenzahl kann nicht festgestellt werden.

Gerinnungszeit

Bei der Methode nach LEE-WHITE liegt der Normalwert zwischen 6 und 12 min. Die Gerinnungszeit ist bei den Thrombopathien gewöhnlich verlängert, bei der Thrombasthenie und Thrombopenie normal. Sie ist verkürzt nach starken Blutverlusten.

Befunde bei den Thrombocythämien: Es werden 54 Beobachtungen bei 45 Patienten mitgeteilt. Meistens normal (38 Beobachtungen), zuweilen verkürzt (10 Beobachtungen), seltener verlängert (6 Beobachtungen). Variationsbreite: 1 min 40 sec bis 35 min. Eine signifikante Abhängigkeit der Gerinnungszeit von der Thrombocytenzahl kann nicht festgestellt werden.

Prothrombinverbrauch

Der Prothrombinverbrauch ist bei der Hämophilie, bei den Thrombopathien und bei den Thrombopenien herabgesetzt, bei Thrombosen ist er erhöht. Befunde bei den Thrombocythämien: Unter 18 Fällen zeigen 16 einen normalen Prothrombinverbrauch. In einem Falle ist die Prothrombinkonsumption stark erhöht, was insofern bemerkenswert ist, als bei dieser Patientin keine Thrombosen beobachtet

wurden (BINSWANGER und MA (24)). Bei einer Patientin (Johanna E., monohämorrhagophile splenoprive Thrombocythämie) ist der Prothrombinverbrauch stark vermindert. Hier fand sich eine erhebliche Störung der Vorphase mit Beeinträchtigung sowohl thrombocytogener als auch plasmatischer Faktoren.

Thrombelastogramm

Normalwerte: r = bis 13 min, k_1 = bis 7 1/2 min, m_E = 90 bis 200.

Die Reaktionszeit r ist bei den Thrombopenien normal bis leicht verlängert, bei den Thrombopathien normal bis verlängert und bei den Thrombasthenien normal.

Die Thrombusfestigkeit (m_E - Wert) ist bei starken Thrombopenien erniedrigt, bei den Thrombopathien bei den Thrombasthenien normal bis vermindert.

Befunde bei den Thrombocythämien: Es werden 21 Beobachtungen bei 11 Patienten mitgeteilt, davon 10 eigene Patienten.

Der r -Wert befindet sich meistens im Bereich der Norm. Erhöhung auf 15 bzw. 17 min bei zwei Bestimmungen.

Der k_1 - Wert ist bei 7 Bestimmungen auf 3 min und niedriger vermindert. Verlängerungen wurden nicht beobachtet.

Der m_E - Wert ist bei 7 Bestimmungen pathologisch hoch, 7 mal liegt er unter 100. Bei einer Bestimmung (Pat. Anna B.) war ein m_E - Wert gar nicht zu ermitteln, da es gleich zur Pseudofibrinolyse kam.

Pseudofibrinolyse (= Abriss des Gerinnsels von der Kuvettenwand) wurde bei 13 Bestimmungen festgestellt.

Die Pseudofibrinolyse ist teilweise durch technische Fehler, insbesondere durch Kratzer an der Kuvettenwand, teilweise durch Plasmaanomalien und Blutzellenveränderungen bedingt. Nach HÖRDER wird bei Leukämien die Pseudofibrinolyse häufiger beobachtet. Vielleicht spielen die Leukocyten die Rolle eines Störfaktors bei der Befestigung des Fibrins.

Kapillarresistenz

Die Kapillarresistenz, die gewöhnlich mit dem Rumpel-Leede'schen Stauchversuch oder mit Hilfe des Saugglockengerätes bestimmt wird, ist herabgesetzt bei den Thrombopenien und Thrombopathien, bei den Thrombasthenien dagegen meistens normal.

Befunde bei den Thrombocythämien: Bei 27 von 28 Patienten fielen die Tests negativ aus. Nur bei der Patientin von REMDE und MA (171) fand sich eine herabgesetzte Kapillarresistenz, die sich in petechialen Hautblutungen äusserte.

Retraktion

Die Retraktion ist bei den Thrombopenien und Thrombasthenien herabgesetzt, bei den Thrombopathien meistens normal. Bei den Polycythämien ist die Retraktion im Nativblut verzögert, bei Anämien beschleunigt.

Befunde bei Thrombocythämien: 15 von 20 Patienten zeigten eine normale Re-

traktion. Bei 3 Patienten war die Retraktion herabgesetzt, bei 2 Patienten war sie sehr schnell und stark, wobei sich das für die Polycythämien charakteristische Entschlupfungsphänomen zeigte.

Es folgen nun Untersuchungsmethoden, die vorwiegend Thrombocytenfunktionen erfassen.

Plättchenagglomeration oder -aggregation

Die Plättchenagglomeration ist bei den Thrombopenien, Thrombopathien und Thrombasthenien herabgesetzt.

Befunde bei den Thrombocythämien: In 6 von 7 Fällen wurde die Plättchenagglomeration normal gefunden, in einem Falle war sie verzögert.

Plättchenadhäsivität

Sie ist bei den Thrombasthenien stark herabgesetzt, bei den Thrombopathien normal bis leicht herabgesetzt.

Befunde bei den Thrombocythämien: Die Plättchenadhäsivität wurde bei zwei Patienten bestimmt und normal gefunden.

Thrombocytenevolution

Als Thrombocytenevolution bezeichnet man die Tendenz extravasierter Thrombocyten, sich auf bestimmten Folien (Zaponlack, Hostaphan) auszubreiten. Die quantitative Auswertung der Evolutionsvorgänge erfolgt im sog. Thrombocytenmetamorphogramm nach MARX, KÖPPEL, KÖHL und KREITER (104, 103, 110).

Die Bestimmung der Thrombocytenmetamorphogramms erfolgte bei 5 Patienten aus der Ambulanz des hämostaseologischen Labors der I. Medizinischen Universitätsklinik München durch Fräulein cand. med. Regina ZACH. Ihr sei an dieser Stelle für die Überlassung der Ergebnisse, die bereits anderenorts veröffentlicht wurden (213), bestens gedankt.

Normalwerte nach 1 Stunde: Stadium I 0 %, Stadium IV 55 - 75 %.

Befunde bei den Thrombocythämien: Bei 3 von 5 Patienten befanden sich mehr als 75 % der Thrombocyten im Stadium IV, bei einer Patientin waren weniger als 55 % der Thrombocyten im Stadium IV.

Thrombocytenfaktor 3

Der Thrombocytenfaktor 3, der bei der Bildung der Thrombokinase mitwirkt, wird im Thromboplastingenerationstest nach BIGGS - MAC FARLANE bestimmt. Er wird bei den Thrombopathien zuweilen vermindert gefunden.

Befunde bei den Thrombocythämien: Der Thrombocytenfaktor 3 wurde bei insgesamt 27 Patienten untersucht. In 16 Fällen wurde eine funktionelle Schwäche der Thrombocyten festgestellt, in den übrigen 10 Fällen war die Plättchenfunktion normal.

Nun kann aber ein Mangel des einzelnen Plättchens an Thrombocytenfaktor 3 durch die abnorm hohe Thrombocytenzahl kompensiert werden. Um festzustellen, ob

das einzelne Plättchen genügend Thrombocytenfaktor 3 besitzt, müssen die Thrombocythämie-Plättchen in einer entsprechenden Verdünnung, d. h. in der Normalkonzentration von 200'000 bis 300'000 pro mm³ in den BIGGS-Test eingesetzt werden. Wenn also bei den Thrombocythämien von einem normalen oder einem pathologischen Verhalten des Thrombocytenfaktors 3 die Rede ist, muss gleichzeitig angegeben werden, ob dieser Befund sich auf das einzelne Plättchen bezieht.

Bei 19 der angeführten Fälle wurde dieser Gedankengang berücksichtigt und die Plättchen nicht nur in der Originalkonzentration sondern auch in der Normalkonzentration im TGT untersucht. Bei diesem Vorgehen erhielt man folgende Ergebnisse:

1. Die Plättchen erwiesen sich sowohl in hoher als auch in normaler Konzentration als normal funktionstüchtig (5 Fälle).
2. Die bei Verwendung normaler Plättchenkonzentrationen pathologische Thromboplastinbildung konnte durch Verwendung hochkonzentrierter Plättchensuspensionen normalisiert werden (8 Fälle).
3. Die Plättchen sowohl in normaler als auch in Originalkonzentration bewirkten eine verminderte Thromboplastinbildung (3 Fälle).
4. Die bei Verwendung der Thrombocyten in Normal- bzw. Originalkonzentration normale Thromboplastinbildung wurde pathologisch, wenn die Plättchen in einer extrem hohen Konzentration verwendet wurden (4, 5 - 10, 0 Mill.) (4 Fälle).

Die drei zuerst angeführten Ergebnisse sind nicht überraschend und lassen sich leicht folgendermassen interpretieren:

1. Der Thrombocytenfaktor 3 ist im einzelnen Plättchen in normaler Menge vorhanden.
2. Der Gehalt an Thrombocytenfaktor 3 im einzelnen Plättchen ist vermindert. Bei Verwendung grösserer Plättchenmengen kann dieser Mangel kompensiert werden.
3. Der Thrombocytenfaktor 3 ist im einzelnen Plättchen in so geringer Konzentration enthalten, dass auch bei Verwendung grösserer Plättchenmengen dieser Mangel nicht kompensiert werden kann.

Das an 4. Stelle angeführte Ergebnis mag aber zunächst unverständlich erscheinen, denn es ist nicht von vornherein klar, warum ein im Überschuss vorhandener Thrombocytenfaktor 3 die Thromboplastinbildung hemmen sollte. Das dies aber tatsächlich so ist, konnte durch weitere Untersuchungen wahrscheinlich gemacht werden. Hierüber wird ausführlich weiter unten berichtet.

Hinsichtlich des Verhaltens des Thrombocytenfaktors 3 bei Thrombocythämien kann also festgehalten werden:

1. Bei 11 von 19 Fällen wurde ein Mangel des einzelnen Plättchens an Thrombocytenfaktor 3 gefunden.
Dieser Mangel an Thrombocytenfaktor 3 konnte bei in 8 Fällen durch die erhöhte Thrombocytenzahl kompensiert werden, so dass eine normale Thromboplastinbildung zustande kam.

2. Bei 8 von 19 Fällen wurde ein normaler Gehalt des einzelnen Plättchens an Thrombocytenfaktor 3 gefunden.

In 4 Fällen wurde eine Hemmwirkung des im Überschuss vorhandenen Thrombocytenfaktors 3 beobachtet.

Hieraus ergibt sich, dass die Thromboplastinbildung bei den Thrombocythämien aus zwei Ursachen gestört sein kann:

1. weil ein Mangel des einzelnen Plättchens an Thrombocytenfaktor 3 besteht, der auch durch die hohe Plättchenzahl nicht kompensiert werden kann,
2. weil ein Überschuss an Thrombocytenfaktor 3 hemmend auf die Thromboplastinbildung einwirkt.

Blutserotonin

Das 5-Hydroxytryptamin oder Serotonin, das in den Blutplättchen enthalten ist und aus ihnen während der Gerinnungsreaktionen freigesetzt wird, hat einen vasokonstriktorischen Effekt.

Von SHORE und MA (186) wird allerdings bezweifelt, dass das Serotonin der Blutplättchen eine wesentliche Rolle bei der Blutstillung spielt. Durch Reserpingaben konnten sie bei Kaninchen, Ratten und Meerschweinchen den Serotoningehalt der Blutplättchen und des Serums etwa um das Zehn- bis Zwanzigfache vermindern. Die gleichzeitig bestimmten Blutungszeiten waren bei allen drei Tierarten normal. Weitere Literatur bei ZUCKER und MA (215).

HARDISTY und WOLFF (75) weisen darauf hin, dass es bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen zu nennenswerten Verminderungen des Plättchen- und Serumserotoningehaltes kommt, ohne dass Blutungen auftreten. Mithin könnten auch die Thrombocythämie-Blutungen nicht mit einem Serotoninmangel erklärt werden.

Befunde bei den Thrombocythämien: Der Serotoninspiegel wurde bei 12 Patienten bestimmt. In 10 Fällen fand sich eine deutlich verminderte Konzentration - bezogen auf das einzelne Plättchen, der Defekt wurde jedoch durch die hohe Plättchenzahl kompensiert. Bei 2 Patienten war der Blutserotoningehalt erhöht.

Weiterhin wurde der Blutserotoningehalt von BIGELOW (22) bei verschiedenen Thrombocythämikern bestimmt und subnormal gefunden. (Zitiert nach SPAET und MA (190)).

Plättchenaccelerator

Er wurde von ANDRÉ und MA (5) bei einer Patientin bestimmt und normal gefunden.

4. Gewisse gerinnungsfördernde Thrombocytenfaktoren wirken hemmend auf die Blutgerinnung ein, wenn sie im Überschuss vorhanden sind.

Weiter oben wurde der eigenartige Befund mitgeteilt, dass in vier Fällen die bei Verwendung von Thrombocyten in Normal- bzw. Originalkonzentration normale Thromboplastinbildung pathologisch wurde, wenn die Plättchen in einer Konzentration von 4, 5 - 10, 0 Mill. pro mm^3 verwendet wurden. Diese Erscheinung wurde so erklärt, dass ein Überschuss an Thrombocytenfaktor 3 sich hemmend auf die Thromboplastinbildung auswirkt. Welche weiteren Befunde liegen vor?

SPAET und MA (190), die Beschreiber eines der vier erwähnten Fälle, haben die Plättchen ihrer Patienten (Originalkonzentration der Thrombocyten zwischen 5, 0 und 10, 0 Mill.) im TGT folgendermassen untersucht:

1. Sie verwandten die Plättchen ihrer Patientin und die einer Normalperson in einer Konzentration von 10 Mill. pro mm^3 .
2. Sie verwandten die Plättchen ihrer Patientin und die einer Normalperson in einer Konzentration von 1 Mill. pro mm^3 .

Sie erhielten gleiche Ergebnisse für die Normalthrombocyten und für die Thrombocythämie-Thrombocyten, und zwar war bei Verwendung hoher Konzentration (10 Mill. pro mm^3) die Gerinnungszeit durchschnittlich 2 bis 2 1/2 mal so lang wie bei der niedrigeren Konzentration. SPAET und MA erklärten dieses Verhalten der Thrombocyten im TGT mit dem Wirksamwerden eines anticoagulierenden Faktors. Dieser habe, wie weitere Untersuchungen der Autoren gezeigt hätten, zwei Angriffspunkte: 1. hemme er die Plasmathrombokinasbildung, 2. hemme er das Wirksamwerden der bereits gebildeten Thrombokinas. Weitere Einzelheiten wurden nicht mitgeteilt. Die Untersuchungen sollten anderenorts publiziert werden. Davon ist uns inzwischen jedoch nichts bekannt geworden.

Die drei anderen Fälle, die in gleichartiger Weise untersucht wurden, sind unsere Patienten Anna B., Karl N. und Georg B.

Wir haben die Thrombocyten dieser Patienten im TGT folgendermassen getestet:

ANNA B. (siehe Abb. 6!)

Die Originalkonzentration der Thrombocyten lag bei 1, 7 Mill.

1) 8, 0 Mill. Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4'	6'	8'	10'
Gerinnungszeiten:	über 120''	über 120''	<u>94, 2''</u>	112, 1''

2) 1, 0 Mill. Thrombocyten

Inkubationszeiten:	8'	10'	12'	14'
Gerinnungszeiten:	21, 1''	14, 5''	<u>10, 6''</u>	14, 0''

3) 500 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	6'	8'	10'	12'
Gerinnungszeiten:	29, 9''	16, 4''	<u>13, 7''</u>	14, 5''

4) 100 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	6'	8'	10'	12'
Gerinnungszeiten:	31, 2''	17, 3''	<u>16, 0''</u>	16, 4''

5) 50 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	10"	12"	14"	16"
Gerinnungszeiten:	22,1"	20,1"	<u>18,3"</u>	20,1"

Die kürzesten Gerinnungszeiten wurden bei Verwendung von 1,0 Mill. Plättchen erzielt. Setzte man 8,0 Mill. Thrombocyten in den TGT ein, waren die Gerinnungszeiten ungefähr neunmal so lang.

KARL N. (siehe Abb. 7!)

Die Originalkonzentration der Thrombocyten lag bei 1,7 Mill.

1) 4,5 Mill. Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4"	6"	8"	10"
Gerinnungszeiten:	über 90"	66,1"	<u>31,1"</u>	40,2"

2) 500 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4"	6"	8"	10"	12"
Gerinnungszeiten:	86,6"	45,2"	23,2"	<u>17,2"</u>	21,8"

3) 100 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4"	6"	8"	10"	12"
Gerinnungszeiten:	86,6"	49,4"	28,8"	<u>25,8"</u>	27,9"

Die kürzesten Gerinnungszeiten wurden mithin bei Verwendung von 500 000 Thrombocyten erzielt. Wurden 4,5 Mill. Thrombocyten eingesetzt, war die Gerinnungszeit fast doppelt so lang.

4) liess man die Thromboplastinbildung ohne Thrombocyten ablaufen

Inkubationszeiten:	6"	8"	10"	12"	14"
Gerinnungszeiten:	über 90"	73,6"	43,2"	<u>30,2"</u>	31,9"

Die Thromboplastinbildung verlief also mit 4,5 Mill. Thrombocyten etwas schneller als ohne Thrombocyten, aber im Ausmass fast ebenso.

GEORG B. (siehe Abb. 8!)

Die Originalkonzentration der Thrombocyten lag bei 0,9 Mill.

1) 5,0 Mill. Thrombocyten

Inkubationszeiten:	6"	8"	10"	12"	14"
Gerinnungszeiten:	51,5"	40,2"	33,7"	<u>26,0"</u>	27,1"

2) 1,0 Mill. Thrombocyten

Inkubationszeiten:	6"	8"	10"	12"	14"
Gerinnungszeiten:	34,2"	22,6"	16,8"	<u>16,2"</u>	18,0"

3) 100 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4"	6"	8"	10"	12"
Gerinnungszeiten:	61,0"	47,5"	25,7"	<u>19,3"</u>	20,6"

4) 25 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4"	6"	8"	10"
Gerinnungszeiten:	59,1"	23,1"	<u>22,2"</u>	23,6"

Auch hier findet sich, wenn auch in geringerem Ausmass, ein deutlicher anti-koagulierender Effekt hochkonzentrierter Thrombocyten suspensionen.

BONG HAK HYUN und MA (74) haben den TGT bei zwei Normalpersonen und bei 4 Thrombocythämien, davon 2 mit hämorrhagischen Störungen, verglichen. Er fiel bei allen sechs Versuchspersonen normal aus. Erst bei stärkeren Verdünnungen (Aluminiumhydroxyd-Plasma 1 : 20, Serum 1 : 40) kam es bei zunehmenden Plättchenzahlen zu einer Verzögerung der Gerinnung (zitiert nach Kongr. Zbl. 198 (1959)).

Diese Befunde lassen vermuten, dass eine normale Thromboplastinbildung von einem bestimmten optimalen Verhältnis der Konzentration des Thrombocytenfaktors 3 zur Konzentration der plasmatischen Gerinnungsfaktoren abhängig ist und dass dieses optimale Verhältnis durch eine starke Thrombocytenvermehrung gestört wird.

Um diese Frage weiter zu klären, haben wir auch die Thrombocyten einer Normalperson in steigenden Konzentrationen in den TGT eingesetzt.

Normalperson (siehe Abb. 9!)

1) 1,5 Mill. Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4'	6'	8'	10'	12'
Gerinnungszeiten:	71,3''	38,2''	18,9''	<u>15,2''</u>	15,8''

2) 500 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4'	6'	8'	10'	12'	14'
Gerinnungszeiten:	48,4''	45,9''	33,0''	21,2''	<u>16,3''</u>	17,0''

3) 100 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	6'	8'	10'	12'	14'	16'
Gerinnungszeiten:	56,4''	31,8''	24,6''	22,2''	19,3''	<u>17,1''</u>

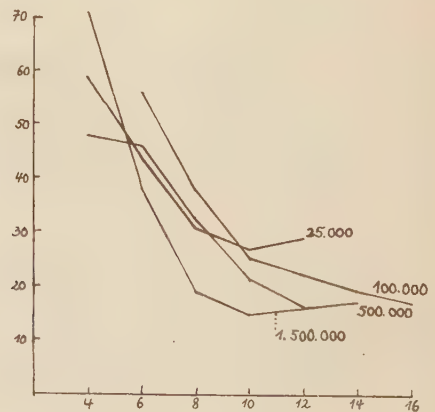
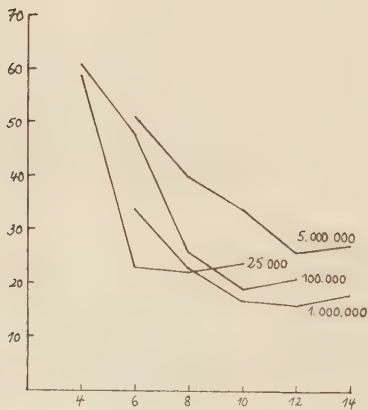
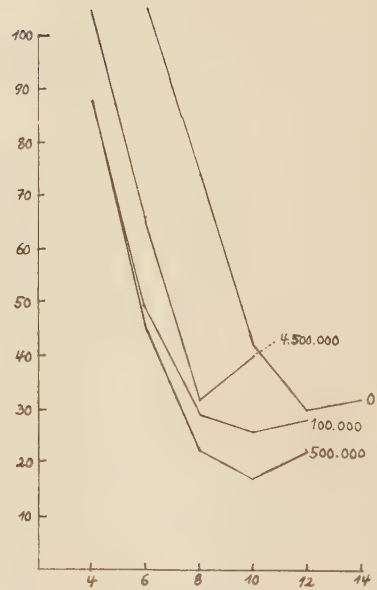
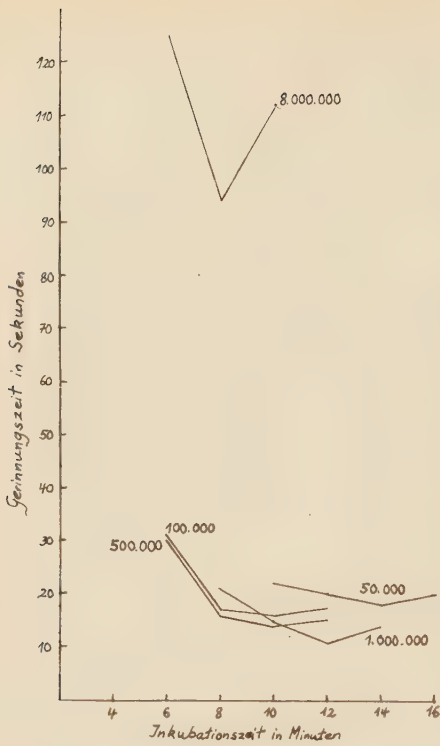
4) 25 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4'	6'	8'	10'	12'
Gerinnungszeiten:	59,0''	44,0''	31,2''	<u>26,8''</u>	28,9''

Wie ersichtlich ging die Thromboplastinbildung mit 1,5 Mill. Thrombocyten schneller als mit 500 000 Thrombocyten. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass mit einer hoch höher konzentrierten Plättchensuspension - wie bei den oben geschilderten Versuchen - auch in diesem Fall ein antikoagulierender Effekt erzielt worden wäre.

Da nun aber bei den meisten hämorrhagischen Thrombocythämien die Plättchenzahlen um 1,5 Mill. liegen, müsste sich in dieser Konzentration auch schon eine gerinnungshemmende Wirkung zeigen, wenn die Thrombocythämie-Blutungen tatsächlich durch einen Überschuss an Thrombocytenfaktoren hervorgerufen wären - vorausgesetzt, dass diese in-vitro-Versuche den Vorgängen in vivo gleichkommen.

Ganz ähnliche Befunde wie bei dieser Normalperson wurden auch bei 5 Thrombocythämikern erhalten. Bei diesen fiel der Thromboplastingenerationstest



normal aus, sowohl wenn die Thrombocyten in normaler als auch wenn sie in hoher Konzentration (1,0 - 3,5 Mill.) verwendet wurden. (Vgl. die im Abschnitt über den Thrombocytenfaktor 3 angeführten Befunde!). Der im Überschuss vorhandene Thrombocytenfaktor 3 entfaltet in diesen Fällen keine anticoagulierende Wirkung, wobei die Einschränkung gemacht werden muss, dass sich ein gerinnungshemmender Effekt vielleicht gezeigt hätte, wenn man die Thrombocyten in noch höheren Konzentrationen (5,0 - 10,0 Mill.) verwandt hätte, wie das bei den weiter oben geschilderten Versuchen geschehen ist. Zwei dieser Fälle wurden von FOUNTAIN (65) mitgeteilt, die drei anderen gehören zu unseren Patienten. Es handelt sich um die Patientinnen Mathilde E., Thea F. und Amanda F. Die Ergebnisse des TGT waren folgende:

MATHILDE E. (siehe Abb. 101)

Die Originalkonzentration der Thrombocyten lag bei 0,6 Mill.

1) 1,5 Mill. Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4'	6'	8'	10'	12'	14'
Gerinnungszeiten:	über 90"	88,8"	26,8"	22,4"	<u>17,6"</u>	18,4"

2) 500 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4'	6'	8'	10'	12'	
Gerinnungszeiten:	über 90"	32,2"	18,6"	<u>17,3"</u>	17,9"	

3) 50 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4'	6'	8'	10'	12'	
Gerinnungszeiten:	über 90"	31,2"	23,2"	<u>17,7"</u>	18,0"	

Es fällt auf, dass die Thromboplastinbildung bei Verwendung von 1,5 Mill. Thrombocyten ein wenig langsamer ist als bei Verwendung von 500 000 Thrombocyten. Es ist natürlich möglich, dass man signifikant pathologische Ergebnisse erhalten hätte, wenn man die Thrombocyten noch höher konzentriert hätte.

THEA F. (siehe Abb. 11)

Die Originalkonzentration der Thrombocyten lag bei 2,2 Mill.

1) 3,5 Mill. Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4'	6'	8'	10'	12'	
Gerinnungszeiten:		64,7"	23,6"	14,0"	<u>11,3"</u>	11,9"

2) 500 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4'	6'	8'	10'	12'	
Gerinnungszeiten:		40,5"	21,4"	<u>13,8"</u>	14,4"	

3) 100 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4'	6'	8'	10'	12'	
Gerinnungszeiten:	über 90"		23,1"	<u>17,2"</u>	20,8"	

Hier ist es eindeutig, dass mit einer höheren Konzentration eine noch etwas schnellere Thromboplastinbildung als mit der Normalkonzentration zu erreichen ist. Etwa gleichartige Befunde wurden bei der 3. Patientin erhoben.

AMANDA F. (siehe Abb. 12!)

Die Originalkonzentration der Thrombocyten lag bei 1, 2 Mill.

1) 1, 5 Mill. Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4"	6"	8"	10"
Gerinnungszeiten:	41, 2"	<u>11, 2"</u>	11, 6"	14, 4"

2) 500 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4"	6"	8"	10"	12"
Gerinnungszeiten:	41, 5"	25, 2"	17, 9"	<u>13, 3"</u>	14, 2"

3) 100 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4"	6"	8"	10"
Gerinnungszeiten:	55, 8"	20, 7"	<u>18, 1"</u>	20, 0"

4) 50 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4"	6"	8"	10"	12"
Gerinnungszeiten:	45, 6"	35, 7"	23, 2"	<u>18, 0"</u>	18, 8"

5) 25 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4"	6"	8"	10"	12"
Gerinnungszeiten:	59, 2"	48, 7"	33, 9"	<u>24, 8"</u>	26, 6"

Die anticoagulierende Wirkung hoher Plättchenkonzentrationen wird jedoch bei der Normalperson und bei den Patientinnen Mathilde E. und Thea F. offenbar, wenn man die Thrombocyten, wie dies von R. MARX zuerst durchgeführt und neuerdings von KOLLER und BOUNAMEAUX wieder angewandt wurde, durch ein besonderes Verfahren "aufschliesst", bevor man sie im TGT austestet.

KOLLER und BOUNAMEAUX (105) haben den Thromboplastingenerationstest sowohl mit intakten Plättchen als auch mit eingefrorenen Plättchen durchgeführt. Dabei gingen sie von der Voraussetzung aus, dass der TGT nach BIGGS und MAC FARLANE insofern unphysiologisch ist, als im Inkubationsgemisch die Plättchen nicht oder jedenfalls nicht in der Masse zerfallen, wie dies bei der natürlichen Blutstillung der Fall ist. Würden aber anstelle der intakten Plättchen eingefrorene verwendet, bei denen die im Innern der Plättchen enthaltenen Faktoren frei werden, so seien die Bedingungen den bei der natürlichen Blutstillung vorliegenden eher vergleichbar.

Verwendeten die Autoren Thrombocyten in niedriger Konzentration (10 000 pro mm^3), so vermochten die intakten Plättchen nur eine verzögerte Thrombokinasenbildung hervorzurufen, während mit den eingefrorenen Plättchen die Thrombokinasenbildung in fast normaler Schnelligkeit erfolgte. Bei hohen Konzentrationen (1 Mill. Thrombocyten pro mm^3) war der Effekt gerade umgekehrt; die intakten Plättchen bewirkten eine normale und die eingefrorenen eine stark verzögerte Thrombokinasenbildung.

KOLLER und BOUNAMEAUX vermuteten, dass hier nicht ein Hemmkörper wirksam wird, sondern dass es der Thrombocytenfaktor 3 selbst ist, der hier im Überschuss hemmend wirkt. Um diese These zu stützen, setzten sie anstelle der Thrombocyten einen Chloroformextrakt aus Thrombocyten und eingefrorenen Ery-

throcysten in den TGT ein. Dabei zeigte sich wieder, dass steigende Konzentrationen des Extraktes bzw. der Erythrocyten zunächst fördernd, von einem gewissen Wert an aber hemmend auf die Blutthrombokinasbildung einwirken.

In weiteren Versuchen haben sie sowohl die Konzentration der Thrombocyten als auch diejenige der übrigen Gerinnungsfaktoren, die für die Thrombokinasbildung notwendig sind, variiert. Es ergab sich, dass die Thrombokinasbildung am schlechtesten war, wenn die Thrombocytenzahl sehr hoch, die Konzentration der plasmatischen Gerinnungsfaktoren sehr niedrig war - und umgekehrt. Sie war am besten, wenn Thrombocytenzahl und Konzentration der plasmatischen Faktoren den physiologischen Werten entsprachen oder nahekamen.

Wurden nun die Plättchen unserer Normalperson und der Patientinnen Mathilde E. und Thea F., die in hoher Konzentration keine gerinnungshemmende Wirkung gezeigt hatten, eingefroren und wieder aufgetaut und dann im TGT getestet, so war wie bei KOLLER und BOUNAMEAUX ein anticoagulierender Effekt hoher Plättchenkonzentrationen feststellbar.

Methode: Die Suspension gewaschener Thrombocyten wurde in der Tiefkühltruhe eingefroren, wieder aufgetaut und in den TGT eingesetzt. Zum Unterschied von KOLLER und BOUNAMEAUX, die die Thrombocyten bei - 30 Grad einfroren, haben wir sie bei - 20 Grad Celsius eingefroren.

Normalperson (siehe Abb. 13!)

1) 1,5 Mill. Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4'	6'	8'	10'	12'
Gerinnungszeiten:	62, 7''	24, 2''	17, 2''	<u>16, 7''</u>	21, 0''

2) 500 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4'	6'	8'	10'	12'
Gerinnungszeiten:	49, 8''	32, 4''	21, 7''	<u>14, 2''</u>	15, 1''

3) 100 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4'	6'	8'	10'	
Gerinnungszeiten:	68, 7''	<u>18, 8''</u>	<u>18, 8''</u>	23, 2''	

4) 25 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	6'	8'	10'	12'	14'
Gerinnungszeiten:	55, 8''	41, 9''	<u>23, 7''</u>	23, 8''	25, 2''

MATHILDE E. (siehe Abb. 14!)

1) 1,5 Mill. Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4'	6'	8'	10'	12'
Gerinnungszeiten:	über 90''	21, 1''	21, 1''	<u>18, 2''</u>	18, 9''

2) 500 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4'	6'	8'	10'	
Gerinnungszeiten:	49, 8''	28, 2''	<u>17, 7''</u>	18, 3''	

3) 50 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	6'	8'	10'	12'	14'
Gerinnungszeiten:	60, 2''	39, 5''	25, 7''	<u>22, 1''</u>	23, 0''

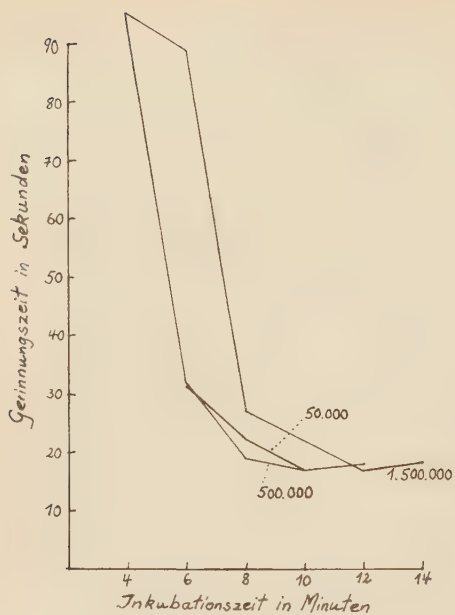


Abb. 10: Pat. Mathilde E.
TGT mit steigender Konzentration der Thrombocyten

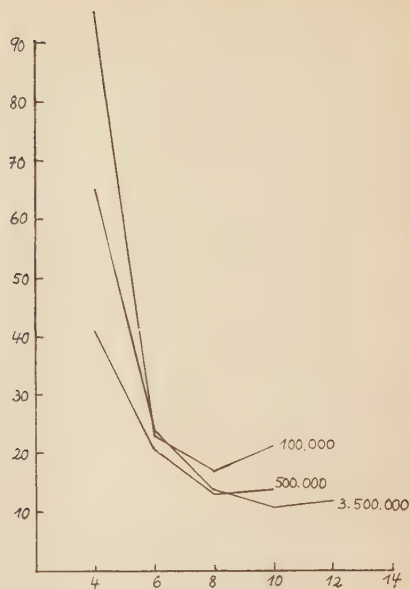


Abb. 11: Pat. Thea F.
TGT mit steigender Konzentration der Thrombocyten

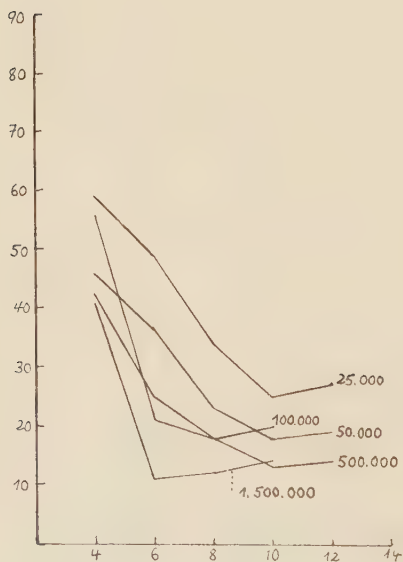


Abb. 12: Pat. Amanda F.
TGT mit steigender Konzentration der Thrombocyten

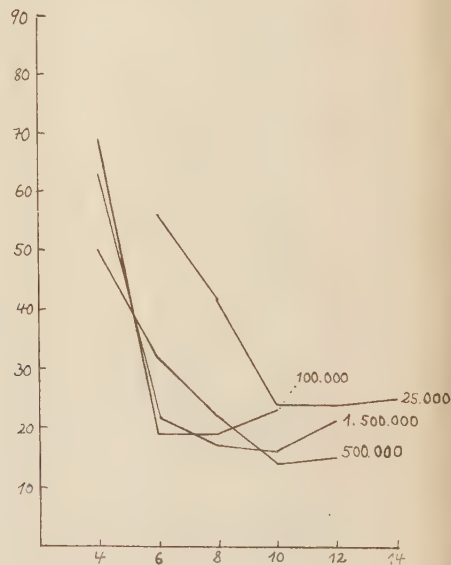


Abb. 13: Normalperson
TGT mit steigender Konzentration eingefrorener Thrombocyten

THEA F. (siehe Abb. 15!)

1) 3,5 Mill. Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4"	6"	8"	10"
Gerinnungszeiten:	über 90"	46,9"	<u>17,1"</u>	17,9"

2) 500 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4"	6"	8"	10"
Gerinnungszeiten:	61,4"	14,7"	<u>12,8"</u>	13,9"

3) 100 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4"	6"	8"	10"	12"
Gerinnungszeiten:	66,6"	34,9"	15,3"	<u>13,9"</u>	15,2"

4) 50 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	8"	10"	12"	14"	16"
Gerinnungszeiten:	42,6"	25,9"	18,1"	<u>15,6"</u>	16,1"

Bei einer weiteren Patientin, die wir untersucht haben, war der anticoagulierende Effekt hoher Plättchenzahlen weitaus stärker.

JOHANNA E. (siehe Abb. 16!)

Bei dieser Patientin fiel der TGT pathologisch aus, wenn die Thrombocyten in normaler Konzentration verwendet wurden. Bei Verwendung der Thrombocyten in Originalkonzentration war eine normal schnelle Thrombokinasbildung zu erzielen. Wurden eingefrorene und wieder aufgetaute Plättchen in den TGT eingesetzt, so erreichte man mit normalen Plättchenkonzentrationen eine leicht verzögerte, mit hohen Plättchenkonzentrationen eine stark verzögerte Thromboplastinbildung.

1) 3,0 Mill. Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4"	6"
Gerinnungszeiten:	<u>88,2"</u>	104,0"

2) 500 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4"	6"	8"	10"
Gerinnungszeiten:	über 90"	24,6"	<u>18,7"</u>	19,4"

3) 100 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	8"	10"	12"	14"
Gerinnungszeiten:	30,2"	25,4"	23,0"	<u>21,8"</u>

4) 50 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	8"	10"	12"	14"
Gerinnungszeiten:	41,0"	37,2"	<u>28,7"</u>	29,2"

Die Thrombocyten der Patientin Anna B., die in normaler Menge eine normale und in der Konzentration von 8 Mill. pro ccm eine stark verzögerte Thromboplastinbildung gezeigt hatten, verhielten sich nicht wesentlich anders, wenn sie sie zuvor nach der Einfrieremethode aufgeschlossen worden waren.

ANNA B. siehe Abb. 17!)

1) 8,0 Mill. Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4'	6'	8'	10'	12'
Gerinnungszeiten:	----- über 90'' -----				

2) 500 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	6'	8'	10'	12'
Gerinnungszeiten:	20,7''	18,0''	<u>14,0''</u>	14,6''

3) 50 000 Thrombocyten

Inkubationszeiten:	4'	6'	8'	10'
Gerinnungszeiten:	50,2''	25,2''	<u>17,2''</u>	17,7''

Wir erhielten also in den Fällen, in denen wir die durch Einfrieren vorbehandelten Thrombocyten im TGT testeten - d.h. bei 1 Normalperson und bei 4 Thrombocythämikern - gleichartige Ergebnisse wie KOLLER und BOUNAMEAUX.

Ob es nun der Thrombocytenfaktor 3 selbst ist, der, wie KOLLER und BOUNAMEAUX annehmen, im Überschuss die Thromboplastinbildung hemmt, oder ob bei hohen Thrombocytenkonzentrationen ein besonderer anticoagulierender Faktor wirksam wird, wie dies SPAET, BAUER und MELAMED meinen, ist eine andere Frage.

5. Aus den Thrombocythämie-Plättchen werden vermehrt Hemmkörper freigesetzt

SPAET und MA (190) erklärten, wie schon oben berichtet wurde, den anticoagulierenden Effekt hoher Thrombocytenkonzentrationen mit dem Wirksamwerden eines anticoagulierenden Faktors, der wie weitere Untersuchungen gezeigt hätten, zwei Angriffspunkte habe. Erstens hemme er die Thromboplastinbildung, zweitens hemme er das Wirksamwerden der bereits gebildeten Thrombokinase. Weitere Einzelheiten wurden nicht mitgeteilt. Die Untersuchungen sollten anderenorts publiziert werden. Diese Veröffentlichung ist uns bis jetzt noch nicht bekannt geworden.

R. JÜRGENS (96) hat 1954 mit Hilfe der Ultrazentrifuge einen gerinnungshemmenden Faktor in den Thrombocyten nachweisen können. Es ist denkbar, dass die Aktivität dieses Hemmkörpers sich bei starker Thrombocytenvermehrung gerinnungsstörend auswirken kann, insbesondere, wenn die gerinnungsfördernden Plättchenfaktoren gleichzeitig vermindert sind.

Wenn man annimmt, dass eine normale Thromboplastinbildung von einem bestimmten Konzentrationsverhältnis von fördernden und hemmenden Faktoren abhängig ist, dann ist klar, dass bei hohen Thrombocytenzahlen der thrombocytogene Hemmfaktor vermehrt vorhanden ist, während die plasmatischen Faktoren normal konzentriert sind. Dabei ist es dann unerheblich, ob die fördernden Thrombocytenfaktoren in normaler oder erhöhter Konzentration vorhanden sind, da sie den relativen Mangel an fördernden Plasmafaktoren nicht zu kompensieren vermögen.

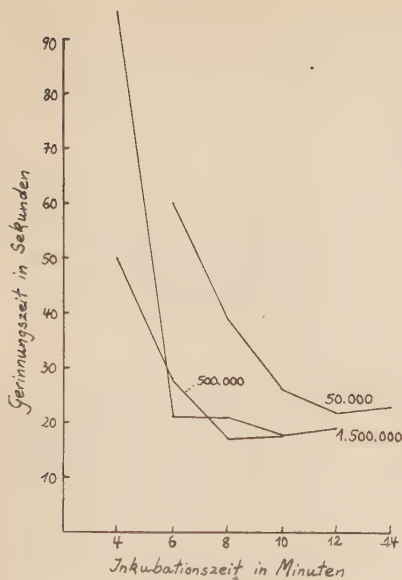


Abb. 14: Pat. Mathilde E.
TGT mit steigender Konzentration eingefrorener Thrombocyten

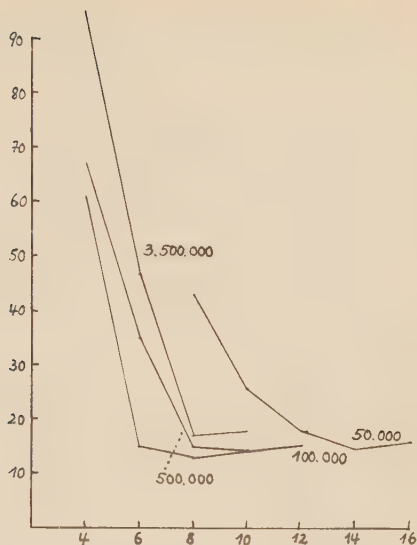


Abb. 15: Pat. Thea F.
TGT mit steigender Konzentration eingefrorener Thrombocyten

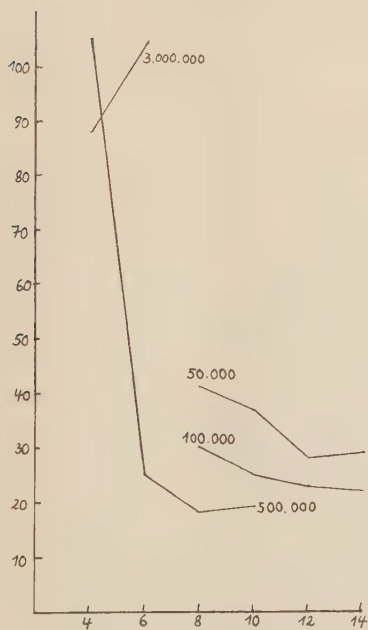


Abb. 16: Pat. Johanna E.
TGT mit steigender Konzentration eingefrorener Thrombocyten

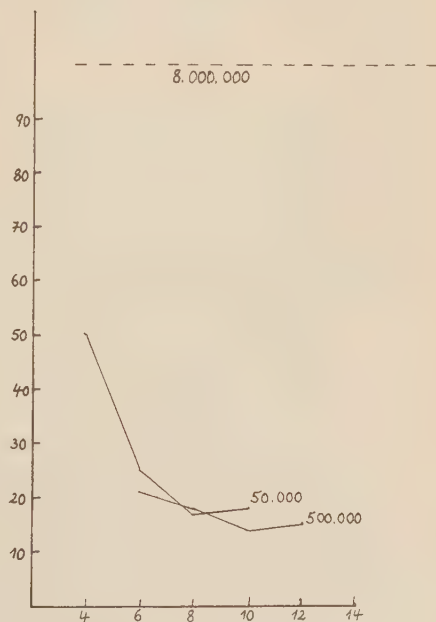


Abb. 17: Pat. Anna B.
TGT mit steigender Konzentration eingefrorener Thrombocyten

6. Es besteht ein Mangel an bestimmten Plasmafaktoren.

Es mag zunächst abwegig erscheinen, bei den Thrombocythämien mit plasmatischen Gerinnungsstörungen zu rechnen. Doch sei daran erinnert, dass bei den Thrombopathien zuweilen Verminderungen der Faktoren V, VII, VIII und IX beobachtet werden können.

Prothrombinindex (= Quick-Index)

Bestimmung bei 36 Patienten. Lagen bei einem Patienten mehrere Untersuchungen vor, so wurde er zuletzt ermittelte Wert benutzt.

Bei 27 Patienten lag der Prothrombinindex im Normbereich (70 bis 100 %). 9 Patienten hatten einen Prothrombinindex von 70 % und weniger.

Faktor V

Bestimmung bei 8 Patienten, bei 6 Patienten normal, bei 2 Patienten vermindert. Davon abgesehen berichten SOULIER und MA (189) über eine leichte Proaccelerinverminderung bei 15 von 23 Patienten mit Thrombocytosen (Thrombocytenzahl ständig über 400 000 pro mm³).

Faktor VII

Bestimmung bei 8 Patienten, in 4 Fällen normal, in 4 Fällen vermindert.

Faktor VIII

Bestimmung bei 17 Patienten. Wurden bei einem Patienten mehrere Bestimmungen durchgeführt, so wurde der zuletzt ermittelte Wert benutzt. In 13 Fällen war der Faktor VIII in normaler Konzentration vorhanden, in 4 Fällen war er vermindert.

Gesamtaktivität der serumständigen Faktoren der Vorphase (Faktoren IX, X, PTA, Hageman, PPA)

Bestimmungen bei 18 Patienten. Bei 11 Patienten normale Verhältnisse, in 7 Fällen verminderte Gesamtaktivität (unter 70 %).

BENNEY und LEWIS (19) fanden bei einer Patientin mit Thrombocytenzahlen bis zu 2,0 Mill. einen auf 30 % der Norm verminderten Faktor IX. Nach der Behandlung mit 5 mC P 32 sanken die Thrombocytenzahlen auf normale Werte, gleichzeitig normalisierte sich der Faktor IX - Gehalt. Die Autoren vermuten aufgrund dieser Beobachtung, dass die Thrombocyten bei der Aktivierung des Faktors IX eine Rolle spielen. Möglicherweise wird die Aktivierung des Faktors IX durch eine qualitative Abnormalität der Thrombocyten gestört. Andererseits wäre aber auch denkbar, dass eine bestimmte optimale Konzentration der Thrombocyten für eine normale Aktivierung notwendig ist und dass eine erhöhte Thrombocytenzahl sich hemmend auswirkt.

Fibrinogen

Bestimmung bei 15 Patienten, In 11 Fällen war der Fibrinogenspiegel normal oder erhöht, bei 4 Patienten war er zeitweise auf 1/2 bis 1/3 der Norm erniedrigt (ARLOTTI und ALLERINI (10)).

c) Zusammenfassung der gerinnungsanalytischen
Befunde bei Thrombocythämien

Test	normal	pathologisch	Gesamtzahl der Untersuchungen
Blutungszeit	20	34	54
Gerinnungszeit	38	16	54
Prothrombinverbrauch	16	2	18
TEG			
r	19	2	21
k ₁	14	7	21
m _E	6	15	21
Kapillarresistenz	27	1	28
Retraktion	15	5	20
Plättchenaggregation	6	1	7
Plättchenadhäsivität	2	-	2
Plättchenevolution	1	4	5
Thrombocytenfaktor 3 (Konzentration für das einzelne Plättchen)	8	11	19
Blutserotonin (Konzentration für das einzelne Plättchen)	2	10	12
Plättchenaccelerator	1	-	1
Prothrombinindex	27	9	36
Faktor V	6	2	8
Faktor VII	4	4	8
Faktor VIII	13	4	17
Komplex der Faktoren IX, X, PTA	11	7	18
Fibrinogen	11	4	15

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, dass bei mehr als 50 % der jeweils untersuchten Thrombocythämie-Fälle folgende Untersuchungen pathologisch ausfielen:

Blutungszeit
m_E -Wert des TEG
Thrombocytenfaktor 3
Serotoningehalt
Thrombocytenevolution

Weitere Untersuchungen über das Verhalten des Thrombocytenfaktors 3 ergaben, dass bei einem Teil der Fälle der Mangel an Thrombocytenfaktor 3 so stark war, dass er auch durch die stark erhöhte Plättchenzahl nicht kompensiert werden konnte. In anderen Fällen wurde ein anticoagulierender Effekt hochkonzentrierter Plättchensuspensionen festgestellt. Möglicherweise wirkte hier der Thrombocytenfaktor 3 selbst im Überschuss anticoagulierend. Andererseits erscheint die Mitwirkung eines besonderen Hemmkörpers nicht ausgeschlossen.

d) Die Gerinnungsstörungen bei den einzelnen klinischen Bildern

Zur weiteren Differenzierung der Thrombocythämien muss auch die Frage geklärt werden, ob den einzelnen klinischen Bildern mit dem Kardinalsymptom der persistierenden excessiven Thrombocytenvermehrung bestimmte charakteristische Gerinnungsstörungen zugeordnet werden können. Wie aus den beigefügten Tabellen, die eine Übersicht über die gerinnungsanalytischen Befunde bei den einzelnen klinischen Bildern vermitteln, deutlich wird, sind die vorliegenden Untersuchungsergebnisse noch zu dürftig, um bereits eine Antwort auf diese Frage zu ermöglichen.

Es sei aber darauf hingewiesen, dass nicht alle bei den Thrombocythämien auftretenden Gerinnungsstörungen unbedingt als Folge der abundanten Thrombocytenvermehrung anzusehen sind. Es wurde bereits weiter oben darüber berichtet, dass die thrombocyto-genen Störungen der Hämostase zum Teil durch recht erhebliche Defekte bei den plasmatischen Faktoren kompliziert werden. Auch die Hämoblastosen der beiden anderen Blutzellsysteme, mit denen die Thrombocythämien ja zuweilen kombiniert sind, weisen oft beträchtliche Mängel im Blutstillungsmechanismus auf, deren Genese nicht thrombocyto-gen ist.

Bei der Polycythämie findet sich nicht selten eine hämorrhagische und eine thrombophile Diathese. Die hämorrhagische Diathese bei der Polycythämie ist bekanntlich auf eine durch die abundante Erythrocytenvermehrung hervorgerufene Korrelationsstörung zurückzuführen, die sich in einer relativen Hypinose und einer relativen Hypoprothrombinämie äussert. Die Retraktion ist mechanisch behindert. Dazu gesellen sich Taxis- und Manovrierstörungen der Thrombocyten in den mit Erythrocyten überfüllten Gefässen, der zuweilen erhöhte Blutdruck und die gestörte Kontraktion und Verklebungsmöglichkeit der überfüllten und überdehnten Gefässe. Hautblutungen können auch einmal durch Thrombosierung der Vasa vasorum bedingt sein. Die thrombophile Diathese bei der Polycythämie ist gegeben durch die Strömungsverlangsamung und die starke Vermehrung des Blutvolumens und die Verschiebung des Hämatokrits zugunsten der zellulären Elemente (Viskositätserhöhung). Näheres bei MARX (137, 138).

Bei den Leukämien werden Störungen des plasmatischen Gerinnungssystems häufig gefunden. So ist beispielsweise oft das Prothrombinpotential herabgesetzt, häufig werden die Faktoren V und VII und die Plasmafaktoren der Vorphase vermindert gefunden. Die Retraktionszeit ist manchmal verlängert. Hinzu kommen Läsionen der Gefässe mit erhöhter Fragilität und Permeabilität durch leukämische Wandinfiltrationen. Näheres bei MARX (138), GROSS und PROLL (70).

TABELLE 10 Gerinnungsanalytische Befunde bei den essentiellen Thrombo-

Autor	Thrombocyten in Millionen	Morpho- logische Atypien	Blutungszeit	Gerinnungs- zeit	Faktoren der Vorphase				Thrombocy- tenfaktor 3	Prothrom- binindex
					VIII	IX	X	PTA		
Normalwerte	0,2-0,3	-	2"-4" Duke	6"-12" Lee-White	100%	←---	100%---	→	norm.	70-100
Monothrombophile essentielle Thrombocythämien										
ROWLANDS u.	1,24			1'40"						
MA, Fall 1										
NYGAARD u. MA, Fall 3	2,48									
MONTO u. MA	0,9	+	4 1/2"	8"						norm.
SCHÜPBACH u. MA, Fall 2	0,4-1,65	-	normal bis verkürzt							
FINE OLIVARIUS	3,5-3,7		2 1/2"	2"						norm.
Pat. Thea F.	1,3		4"		norm.	←---	norm.---	→	norm.	72
	2,2		3'10"	10"	norm.	←---	norm.---	→	norm.	88
Pat. Mathilde E.	0,86			8 1/2"	16%	31%			norm.	82
	0,64	-	6 1/2"	17"					norm.	70
Monohämorrhagophile essentielle Thrombocythämien										
FOUNTAIN, Fall 1	1,0-2,5	+	4'-10"		norm.	←---	norm.---	→	norm.	norm.
FANGER u. MA, Fall 2	12,0		6"-9"	norm.						
HERMANN	2,75		3 1/2"	norm.						90-100
REMDE u. MA	1,8-5,6	+	5" bis 3 Stunden	24"						90
AKAZAKI u. MA	1,05	+	1'30"	3"						
ANDRÉ u. MA	4,5		verlängert		norm.	←---	norm.---	→	norm.	vermindert
Thrombophile und hämorrhagische essentielle Thrombocythämien										
BENNEY u. MA	0,8-2,0		5'15"	6'30"	norm.	←---	30%---	→	norm.	65-100
Pat. Caecilie K.	1,80		11'40"	8 1/2"	25 %	←---	64%---	→	norm.	80
	1,66									75
			5"	16 1/2"						100
Pat. Georg B.	0,9			9'20"	norm.	←--	vermin.---	→	vermin.	62
	1,0									
Pat. Martin H.	1,5		4'20"	12"	norm.	←---	norm.---	→		100
Thrombophile und hämorrhagische essentielle Thrombocythämien										
REID	1,7-3,8		bis 15"	norm.						norm.
MEISSNER	1,75		3"	7'-11"						
FANGER u. MA, Fall 3	1,47									90
HARDISTY u. MA, Fall 5	1,4-2,6		norm. bis verlängert	norm.					vermin.	norm.
GOUEMAND u. MA	3,0				norm.	←---	norm.---	→	vermin.	

Abkürzung: Ps = Pseudofibrinolyse

Thrombin- verbrauch	Fibrinogen	r	TEG k ₁	m _F	Retraktion	Plättchen- agglome- ration	Plättchen- adhäsivi- tät	Kapillar- resistenz	Weitere Befunde
norm.	0,1-0,4g%	bis 13"	bis 7 1/2"	90-200	norm.	norm.	norm.	norm.	
									Plasma-Coagulabilitäts- index nach Nygaard 1, 5 (normal 1, 0)
	0,56g%				norm.			norm.	
			12"	5"	270				
			10 1/2"	6"	61 Ps				
			8"	3"	> 200				Evolution gestört
			8 1/2"	7"	62 Ps				
norm.					norm.			norm.	
					"excellent"				
norm.	0,4 g%				norm.			norm.	Thrombinzeit normal, Howelzeit normal
norm.	0,25 g%	10"	7"	500	norm.	norm.	norm.	++	Faktoren V u. VII 100 %, Reaktionszeit nach Schulz 87 "Antithrombinzeit 60"
	norm.				gestört				Faktoren V u. VII gering vermindert, Plättchen- accelerator normal, Pro- gressivantithrombin ver- mehrt, fehlende Fibrino- lyse, leichte hämolyti- sche Anämie
norm.					norm.				
norm.		15"	3"	251 Ps				norm.	Evolution normal
		11"	5"	67 Ps	schnell				
		11"	5"	190 Ps					
		7"	5"	186				norm.	Faktor V 81 %, Faktor VII 62 %
norm.		7"	2 1/2"	72					Evolution normal
					norm.			norm.	
					norm.				
norm.						norm.		norm.	

TABELLE 11 . Gerinnungsanalytische Befunde bei den thrombocythämischen

Autor	Thrombocyten in Millionen	Morpho- logische Atypien	Blutungszeit	Gerinnungs- zeit	Faktoren der Vorphase				Thrombocy- tenfaktor 3	Prothrom- binindex
					VIII	IX	X	PTA		
Normalwerte	0,2-0,3	-	2"-4" Duke	6"-12" Lee-White	100%	←---100%---	←---100%---	←---100%---	norm.	70-100

Monohämorrhagophile thrombocythämische Polycythämien

UOTILA	1,0-5,0	+	stark verlän- gert	norm.						
MORTENSEN	1,5-6,0	-	12"-20"	4"-12"					norm.	
SIEDE	> 3,0	+	stark verlän- gert							
WOODROW u. MA	bis 2,4		2"	3"						
SPAET u. MA	5,0-10,0		4"	12"					norm.	80
LEVINSON u. MA	> 3,0		5"	9"						
Pat. Amanda F.	1,2		8"20"	10"	norm.	←--vermin.--→				65
	1,2		3"26"	10"/14"					norm.	49

Thrombophile und hämorrhagische thrombocythämische Polycythämien

LEBEL	0,4-1,2		3"	1"40"						95
HOLST	0,6-0,9		0,5"	1 1/2"					norm.	
GOUDSMIT	1,8		norm.	norm.					norm.	

TABELLE 12 Gerinnungsanalytische Befunde bei den thrombocythämischen

Autor	Thrombocyten in Millionen	Morpho- logische Atypien	Blutungszeit	Gerinnungs- zeit	Faktoren der Vorphase				Thrombocy- tenfaktor 3	Prothrom- binindex
					VIII	IX	X	PTA		
Normalwerte	0,2-0,3	-	2"-4" Duke	6"-12" Lee-White	100%	←---100%---	←---100%---	←---100%---	norm.	70-100

Monothrombophile thrombocythämische chronisch-myeloische Leukämien

ZADEK u. MA	1,9	+	6"-13"	7"						
-------------	-----	---	--------	----	--	--	--	--	--	--

Monohämorrhagophile thrombocythämische chronisch-myeloische Leukämien

HARDISTY u. MA, Fall 4	0,4-1,5		norm.	norm.					vermin.	norm.
HERMANN	2,75		3 1/2"	norm.						90-100
REMDE u. MA	1,8-5,6	+	5" bis 3 Stunden	24"						90
KORINTH	1,3	+	4 1/2"	7"	norm.	←---92%---				77

Polycythämien

Prothrombin- verbrauch	Fibrinogen	T E G			Retraktion	Plättchen- agglome- ration	Plättchen- adhäsivi- tät	Kapillar- resistenz	Weitere Befunde
		r	k ₁	m _E					
norm.	0,1-0,4g%	bis 13"	bis 7 1/2"	90-200	norm.	norm.	norm.	norm.	
	0,53g%							norm.	
						verzögert			
norm.	0,77g%				norm.			norm.	
					norm.			norm.	
		9"	4"	184 Ps					Evolution normal
		12"	6"	117 Ps	norm.			norm.	Faktor V 35 %, Faktor VII 41 %
	0,35g%							norm.	
								norm.	
								norm.	

n chronisch-myeloischen Leukämien

Prothrombin- verbrauch	Fibrinogen	T E G			Retraktion	Plättchen- agglome- ration	Plättchen- adhäsivi- tät	Kapillar- resistenz	Weitere Befunde
		r	k ₁	m _E					
norm.	0,1-0,4g%	bis 13"	bis 7 1/2"	90-200	norm.	norm.	norm.	norm.	
norm.						norm.		norm.	
norm.	0,4g%				norm.			norm.	Thrombinzeit normal, Howellzeit normal
norm.	0,25g%	10"	7"	300	norm.	norm.	norm.	++	Faktoren V u. VII 100 %, Reaktionszeit nach Schulz 87 "Antithrombinzeit 60"
		3"	1"	122					Faktor V 72 %, Faktor VII 49 %

TABELLE 13 Gerinnungsanalytische Befunde bei den splenopriven Thrombocy-

Autor	Thrombocyten in Millionen	Morpho- logische Atypien	Blutungszeit	Gerinnungs- zeit	Faktoren der Vorphase				Prothrom- binindex
					VIII	IX	X	PTA Thrombocy- tenfaktor 3	
Normalwerte	0,2-0,3	-	2'-4' Duke	6'-12' Lee-White	100%	<---100%---		norm.	70-100
Monothrombophile splenoprive Thrombocythämien									
ZADEK u. MA	1,9	+	6'-13'	7'					
Monohämorrhagophile splenoprive Thrombocythämien									
UOTILA	1,0-5,0	+	stark ver- längert	norm.					
PETRESCU u. MA	1,4-1,8		4'	3'					
REVOL, Fall 2	0,5-4,1	+	5'	16'-19'					
FANGER u. MA, Fall 1	1,5-5,2		6'-13 1/2'	6 1/2'-7 1/2'					70
BINSWANGER u. MA	2-6		21''	4'4''	<----- norm. ----->				80
LAPORTE u. MA	1,0-2,7				<----- pathol. ----->				
Pat. Karl N.	1,3			10'/11'	norm.	22 %			70
	1,3		>20'	12'	16 %	17 %			95
	1,7	(+)		9 1/2/12 1/2'				norm.	76
Pat. Johanna E.	2,1			21'	norm.	62 %			89
	1,3		4'20''	15'					69
	2,0		> 30'		norm.	norm.		vermin.	59
Thrombophile und hämorrhagische splenoprive Thrombocythämien									
EPSTEIN u. MA	1,2-2,2		25'-30'	norm.					
LACHNIT	> 1,0	-	1'	kurz					
D'ANTUONO	0,4-2,2	+	12'	norm.	<----- norm. ----->				norm.
FOUNTAIN, Fall 2	0,8-2,1	+	7 1/2'	10'	norm.	norm.		norm.	norm.
HARDISTY u. MA, Fall 1	0,5-2,5	+	norm. bis verlängert	norm.				vermindert	norm.
HARDISTY u. MA, Fall 2	0,2-1,8	+	norm. bis verlängert	norm.				vermindert	norm.
HARDISTY u. MA, Fall 3	0,7-3,4	+	norm. bis verlängert	norm.				vermindert	norm.
Pat. Veronika S.	3,7		2'55''	2'30''	norm.	norm.			80
Pat. Franz R.	1,7		15'6''	9'	32%	22%			68
	2,0	+	22'					norm.	45
Pat. Anna B.	1,5				32%	35%			78
	1,5			8 1/2'	<--- norm. --->				68

[illegible]

IV. DER SERUM-KALIUM-SPIEGEL BEI THROMBOCYTHÄMIEN

HARTMANN und MA (77) fanden bei 4 von 14 Kranken mit Thrombocytenvermehrung einen über die Norm erhöhten Serum-Kalium-Spiegel. In einem Falle, der genauer untersucht wurde, ergab sich bei 1,2 bis 2,0 Mill. Thrombocyten ein Serum-Kaliumgehalt von 7,0 - 8,0 mÄq/l (normal 3,5 - 5,0 mÄq/l.). Dabei fehlten sowohl subjektive Symptome als auch EKG-Veränderungen, die auf eine Hyperkaliämie hingewiesen hätten.

Wie weitere Untersuchungen zeigten, wies Serum aus plättchenfreiem Plasma einen normalen Kaliumgehalt auf, so dass mit grosser Wahrscheinlichkeit die Hyperkaliämie bei Thrombocythämie eine "Hypercaliaemia spuria" darstellt, die auf den Kaliumverlust der Plättchen während der Gerinnung zurückgeht. Es ergab sich, dass Kaliumverluste der Plättchen auch durch Bebrütung von geronnenem Plasma und durch Zerstörung der Plättchen durch Gefrierenlassen hervorgerufen werden können.

Als durchschnittlicher Kaliumgehalt normaler Plättchen wurde 69,1 mÄq/kg Plättchen (Feuchtgewicht) oder 86,4 mÄq/l Plättchenwasser ermittelt. Bei chronisch-myeloischer Leukämie fanden HARTMANN und MA das Plättchenkalium nicht nachweisbar erhöht, jedoch zeigten Kranke mit Polycythaemia vera, myeloischer Metaplasie und Thrombocythämie einen erhöhten Kaliumgehalt bezogen auf das einzelne Plättchen. Die "Hypercaliaemia spuria" bei Thrombocythämien beruhte aber nur zu einem Teil auf dem erhöhten Kaliumgehalt des einzelnen Plättchens sondern hauptsächlich auf der erhöhten Plättchenmasse.

Wir haben nur bei einem unserer Fälle (Caecilie K.) den Serum-Kaliumspiegel bestimmen lassen. Er war mit 5,1 mÄq/l gering erhöht. Die gleichzeitig bestimmte Thrombocytenzahl betrug 1,4 Mill.

V. ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DER THROMBOCYTHÄMIEN

Für die Entstehung der Thrombocythämien kommen verschiedene Möglichkeiten in Betracht. Eine erhöhte Plättchenzahl im strömenden Blute kann einmal dadurch zustande kommen, dass weniger als normal Plättchen abgebaut werden, sie kann aber auch auf einer gesteigerten Plättchenproduktion beruhen. Eine über die Norm erhöhte Plättchenbildung kann durch eine primäre Störung der Knochenmarkkriesenzellentätigkeit oder durch Störungen im Bereich jener Systeme verursacht sein, die die Tätigkeit der Megakaryocyten regulieren.

Wir haben versucht, die derzeit möglich erscheinenden Ursachen der Thrombocythämie in der folgenden Zusammenstellung übersichtlich wiederzugeben.

Übersicht über die Theorien zur Entstehung der Thrombocythämien

I. Verminderter Thrombocytenuntergang

II. Vermehrte Thrombocytenproduktion

1. durch primäre Störungen der Megakaryocytenfunktion

- a) neoplasmatistische Wucherung
- b) Reizzustand des Marks durch Strahleneinflüsse, Toxineinwirkung und andere Noxen
- c) Ausschleusungsstörungen des Marks (vermehrte Ausstossung von Plättchen durch eine Störung der Blutgewebsschranke)

2. durch Regulationsstörungen

- a) Fortfall der humoralen Hemmfunktion der Milz
- b) Vermehrung der sog. Thrombopoethine
- c) hemmender Einfluss des Duodenalsaftes bei Erkrankungen des Duodenums
- d) Störungen im Bereich des Hypophysen-Hypothalamussystems.

I. Verminderter Plättchenuntergang

Für diese These spricht der Befund, dass in sehr vielen Fällen der Thrombocythämie eine Entfernung oder Atrophie der Milz vorangeht, die ja, wie schon in den Vorbemerkungen ausgeführt wurde, als der Ort des Thrombocytenuntergangs, als das "Grab der Thrombocyten" anzusehen ist. Man dürfte dann postulieren, dass sich im Blute des Thrombocythämikers vermehrt alte Thrombocyten finden, dass also das eintritt, was bei den Leukocyten als Rechtsverschiebung bezeichnet wird. Tatsächlich fand ARNETH (12) bei Thrombocytosen und Thrombocythämien häufig eine Vermehrung der länglichen Plättchen, die er für die älteren ausgereiften Plättchen hielt gegenüber den rundlichen jugendlichen.

Allerdings sah ARNETH in dem vermehrten Auftreten dieser alten Plättchen nicht eine Folge des verminderten Plättchenuntergangs, vielmehr glaubte er darin den Ausdruck einer vermehrten hämatogenen Plättchenbildung zu erkennen, denn er war ja der Meinung, dass die Blutplättchen nicht nur, wie WRIGHT das gezeigt hatte, aus den Knochenmarksriesenzellen entstehen sondern auch aus ihresgleichen, nämlich durch Teilung der ebengenannten länglichen Plättchen. Inzwischen dürfte diese Theorie vom hämatogenen Entstehungsmodus der Thrombocyten überholt sein.

Kürzlich hat nun die Hypothese vom verminderten Plättchenuntergang durch exakte Untersuchungen eine Bestätigung erfahren. ALFOS, FIELD und LEDLIE (4) haben die Lebenszeit der Thrombocyten untersucht, indem sie nach der Methode von LEEKSMA und COHEN (119) die Thrombocyten mit dem Isotopen Di-isopropylfluorophosphonat (DF^{32}P) markierten. DF^{32}P geht mit den Esterasen der Thrombocyten eine irreversible Verbindung ein. Bei den drei untersuchten Thrombocythämikern (1 splenoprive Thrombocythämie, 2 thrombocythämische Polycythämien)

wurde eine verlängerte Lebensdauer der Thrombocyten gefunden. Sie betrug 16, 5, 13, 5 und 12 Tage, während die normale Lebensdauer der Plättchen nach den Untersuchungen von LEEKSMA und COHEN (120) zwischen 8 und 10 Tagen liegt.

Nun wird jedoch bei den Thrombocythämien regelmässig eine Vermehrung der Megakaryocyten im Knochenmark gefunden. Dem widersprach zwar ARNETH (12), auch KORINTH (108) und MEISSNER (147) fanden bei je einem Patienten eine zahlenmässig verminderte Thrompoese. Die meisten Autoren sahen jedoch einen hochaktiven Megakaryocytenapparat mit lebhafter Plättchenbildung. Mit hin scheint in dem verminderten Thrombocytenabbau nicht die alleinige Ursache der Thrombocythämien zu liegen.

II. Vermehrte Plättchenproduktion

Was die primäre Störung der Megakaryocyten-tätigkeit betrifft, so liegt die Vermutung, dass die Thrombocythämien durch eine neoplasmaähnliche Wucherung des Megakaryocytensystems verursacht sein könnten, insofern nahe, als man bei den Thrombocythämien nicht nur eine Vermehrung der Megakaryocyten im Knochenmark findet, sondern in manchen Fällen auch auffällige färberische und gestaltliche Atypien bei diesen Zellen antrifft. So sah z. B. SIEDE (187) in einem Falle eine unscharfe Konturierung und Struktur der Megakaryocytenkerne, eine teilweise ausserordentlich vergrößerte Kernstruktur, das Auftreten zahlreicher ungewöhnlich grosser Nukleolen in den Kernen, Basophilie des Protoplasmas und das Auftreten sog. hyaliner Promegakaryocyten. Hinzu kommt, dass Megakaryocyten auch häufig in extramedullären Blutbildungsherden, in der Leber und in der Milz, angetroffen werden und dass sie, wenn auch in geringer Zahl, mitunter im strömenden Blute erscheinen. Die Thrombocyten ihrerseits zeigen häufig genug morphologische Atypien, so z. B. eine oft erhebliche Anisocytose mit Riesenplättchen bis zu 7 mm Durchmesser, Stab-, Wurst- und Schwanzformen und Ogataketten, eine schwache oder fehlende Granulierung und sog. blaue Plättchen. Fügt man diesen morphologischen Befunden nun noch die im Kapitel über die Gerinnungsstörungen dargestellten Thrombocytenfunktionsstörungen hinzu, so scheint der Verdacht gerechtfertigt zu sein, dass mindestens ein Teil der Thrombocythämien auf eine neoplastische Entartung bzw. virusbedingte Alteration der Thrombopoese analog der chronisch-myeloischen Leukämie zurückgeht. Dieser Verdacht erhält eine weitere Stütze in der Tatsache, dass die Thrombocythämien häufig im Verein mit Hämoblastosen auftreten. Sie finden sich in Kombination mit chronisch-myeloischen Leukämien und mit Polycythämien. Übergänge von primären Thrombocythämien in akute und chronisch-myeloische Leukämien wurden beschrieben.

Nun sind ja die myeloproliferativen Störungen überhaupt eng miteinander verflochten. Bekanntlich gehen 3 bis 4 % der Polycythämien in Leukämien subakuter und chronischer Art über. Ferner gibt es Kombinationsformen von Erkrankungen verschiedener Markssysteme, so beispielsweise Erythroleukämien, Erythroleukome-

gakaryocythämien, Erythromegakaryocythämien und Megakaryocytenleukämien. Polycythämien und Thrombocythämien zeigen in der Regel eine Leukocytose mit mehr oder minder starker Linksverschiebung. Mit anderen Worten die Störungen der drei Knochenmarkssysteme können miteinander kombiniert auftreten. Wenn sie isoliert vorhanden sind, so finden sich doch auch recht häufig mehr oder minder ausgeprägte Alterationen der beiden anderen Markssysteme.

Es wäre nun notwendig, Methoden zu finden, um die Thrombocythämien dahingehend zu differenzieren, ob sie auf neoplastatischen bzw. viralen Vorgängen beruhen oder auf andere Entstehungsmodi zurückgehen. Bei den Leukämien scheint diese Frage bereits teilweise gelöst zu sein. Es wurde nämlich gefunden, dass bei den chronisch-myeloischen Leukämien die alkalische Leukocytenphosphatase stark vermindert ist oder fehlt, während die Leukocyten bei Osteomyelosklerose, bei der bekanntlich leukämieähnliche Blutbilder vorkommen, einen erhöhten Gehalt an alkalischer Phosphatase aufweisen. Die klinische Bedeutung dieser Methode ist insofern erheblich, als die Knochenmarksuntersuchung allein nicht ausreicht, um eine Osteomyelosklerose zu diagnostizieren, da sich manchmal auch bei den Leukämien osteomyelosklerotische Bezirke im Mark finden. Die im Labor Dr. R. MARX durchgeführten Phosphatasenachversuche an ausgebreiteten Thrombocyten waren allerdings bisher negativ (- APPEL (8)). Uns ist nicht bekannt, ob schon von anderer Seite ähnliche Untersuchungen bei Thrombocythämien angestellt wurden.

Es wäre auch denkbar, dass die vermehrte Thrombocytenproduktion durch einen permanenten Reizzustand des Megakaryocytenapparates zustande kommt. Solche Reizzustände könnten etwa durch Strahlungseinflüsse, durch langdauernde unterschwellige Toxineinflüsse oder durch abnorme Stoffwechselprodukte unterhalten werden. Hinweise auf das Vorliegen solcher Umstände fehlen bislang jedoch.

Weiterhin kann man sich vorstellen, dass die Plättchen darum das Knochenmark frühzeitig verlassen, weil eine Störung der Schranke zwischen dem Markgewebe und den Kapillaren besteht. Durch diese vermehrte Ausschwemmung der Plättchen würde sozusagen ein Sog auf die Knochenmarksriesenzellen ausgeübt, der zu einer Hyperplasie dieses Gewebes führt. Für diese Hypothese wäre auch anzuführen, dass bei den Thrombocythämien wiederholt Megakaryocytenrümmer, ja sogar Megakaryocyten im strömenden Blute gesehen werden. Die Frage, wie und warum es zu derartigen Ausschleusungsstörungen kommen könnte, kann allerdings nicht beantwortet werden. Möglicherweise spielt hier der Ausfall der humoralen Wirkung der Milz eine Rolle, von der man annimmt, wie in den Vorbemerkungen bereits ausgeführt wurde, dass sie auf die Ausschwemmung der Blutelemente aus dem Mark einen Einfluss ausübt.

Diese Gedanken leiten über zu der Hypothese, dass die vermehrte Thrombocytenproduktion auf eine Störung im Bereich jener Systeme zurückgeht, die die Tätigkeit der Megakaryocyten regulieren. Es darf als sicher gelten, dass die Tätigkeit des Knochenmarks einer komplexen humoralen und nervösen Steuerung

unterworfen ist. Jede Drüse mit innerer Sekretion beeinflusst die Blutbildung in positivem oder negativem Sinne (FIESCHI und SACCHETTI (57)). Vor allem erscheint ein Komplex von Wechselbeziehungen zwischen Hypothalamus - Hypophyse - Nebennierenrinde - Milz und Knochenmark wesentlich zu sein. Die humorale Wirkung der Milz auf die Aktivität des Knochenmarks ist gesichert. Das Schrifttum hierüber ist bereits sehr umfangreich. Es ist hier nicht der Ort, die einzelnen Befunde zu diskutieren. (Eine zusammenfassende Übersicht findet sich bei TEMPKA (197)). Hier soll nur folgendes referiert werden: Nach Herausnahme der Milz kommt es regelmässig zu einem vorübergehenden Anstieg der Leukocyten und Thrombocytenzahlen. Dieses Phänomen kann nicht mit einem verminderten Abbau der genannten Blutelemente erklärt werden, denn der zehnte Teil der Milz - unter die Bauchhaut verpflanzt - genügt für das Unterbleiben der Leuko- und Thrombocytose nach Entfernung der Milz. Die humorale Wirkung der Milz erstreckt sich sicher nicht nur auf das Knochenmark sondern auch auf andere Zellsysteme. So konnte beispielsweise von PALMER und MA die Wirkung der Milz auf die Kerngrösse der Deciduazellen dargelegt werden RUBEGINI (175) konnte durch Verabreichung von Milzextrakt bei Kaninchen eine Verminderung der Blutplättchen erreichen. Die Injektion von Leberextrakt hatte dieselbe Wirkung, aber schwächer, während Muskelextrakte keine Verminderung der Plättchen zufolge hatten. Man glaubt, dass die Milzwirkstoffe vor allem hemmend auf die Ausreifung speziell auf den Entkernungsvorgang und auf die Ausschwemmung der Blutelemente Einfluss nehmen. Einige Autoren glauben auch nachweisen zu können, dass die Milz auch die Blutgeneration anregende Stoffe, insbesondere Erythropoetine produziert.

Dass das Nichtvorhandensein der Milz bei der Entstehung der Thrombocythämien eine besondere Rolle spielt, zeigt schon die relativ grosse Anzahl von Thrombocythämien, die nach Splenektomie auftraten und die relativ kleinere Zahl, bei denen man autopsisch eine Atrophie der Milz feststellte. Immerhin ist auffallend, dass in keinem Falle eine normale Milz entfernt wurde.

Nun werden ja krankhaft veränderte Milzen sehr häufig entfernt, aber nur in ganz seltenen Fällen kommt es daraufhin zu einer Thrombocythämie. Es müssen bei der Genese der Thrombocythämien also noch weitere Faktoren eine Rolle spielen. Unter anderem ist zu bedenken, dass ja die Funktionen der Milz nach ihrer Herausnahme von den übriggebliebenen Teilen des RES übernommen werden müssen, also von der Leber und den Lymphknoten. Es tritt also nach der Splenektomie eine Mobilisierung der Kupfer'schen Sternzellen ein, manchmal erscheinen auch sog. Hämolympghrüsen, auch rote Lymphdrüsen genannt, die histologisch und funktionell eine grosse Ähnlichkeit mit der Milz zeigen. Nun könnte ja sein, dass eine Leberparenchymschädigung es der Leber unmöglich macht, diese Ersatzfunktion in vollem Umfange zu übernehmen. Tatsächlich kann in verschiedenen Fällen eine Leberschädigung nachgewiesen werden. Andererseits wissen wir, dass die Entfernung kranker Milzen bei Leberzirrhose keineswegs immer eine excessive Entfesselung des Markes zur Folge hat.

Während man von der Milz annimmt, dass sie die Thrombopoese hemmende Wirkstoffe produziert, sind kürzlich auch die Thrombopoese fördernde Faktoren bekannt geworden, über deren Bildungsort noch nichts bekannt ist. Es sind dies die sog. Thrombopoetine.

STEFANINI und MA (194) hatten 1952 bei Direkttransfusionen von plättchenreichem Polycythämie-Blut bei 22 Patienten mit Thrombopenie gefunden, dass die transfundierten Plättchen mehr oder minder schnell aus dem zirkulierenden Blut verschwanden. Nur bei zwei Patienten bemerkten sie, dass auch hier die Plättchen wohl schnell aus dem Blut verschwanden, nach 24 Stunden jedoch die Plättchenzahl wieder zu steigen begann und dann eine langdauernde Remission einsetzt. Möglicherweise kamen hier stimulierende Faktoren des transfundierten plättchenreichen Blutes zur Wirkung YAMANO (212) berichtete 1957 darüber, dass bei Kaninchen, denen Sera von Patienten mit akuter starker Hämorrhagie appliziert wurde, ein leichter Anstieg der Plättchenzahlen auftrat. KELEMEN, CSERHATI und TANOS (100) gelang es unlängst, durch weitere Experimente Einzelheiten über den thrombopoetischen Faktor zu ermitteln. Sie haben Mäusen, deren normale Thrombocytenzahlen zwischen 180 000 und 380 000 liegen, Serum von zwei Thrombocythämie-Patienten injiziert. Sie konnten mit 0,01 ccm Serum eine Zunahme der Plättchen um 50 000 bis 250 000 erzielen. Diese Thrombocytose dauerte 48 bis 72 Stunden. Die thrombopoetische Aktivität stieg nicht mit der Menge des verabfolgten Serums, denn 0,05 ccm hatte den gleichen Effekt wie 0,01 ccm Serum. Diese Ergebnisse konnten sie durch Kontrollen mit Seren von Personen sichern, die normale Thrombocytenwerte aufwiesen. Um zu ermitteln, ob der stimulierende Faktor aus den Thrombocyten selbst stammt, haben sie gewaschene Plättchensuspensionen der beiden Thrombocythämie-Patienten den Mäusen injiziert. Hiermit konnte keine Wirkung auf die Plättchenzahl erreicht werden.

Die aktive Substanz ist nach weiteren Untersuchungen der Ungarn wahrscheinlich ein makromolekularer Körper von Eiweissnatur. Er ist hitzeempfindlich. Seine Aktivität schwindet bei 100 Grad Celsius nach 1 Minute, bei 56 Grad nach 30 Minuten, bei 4 Grad innerhalb von 48 bis 72 Stunden. Eine signifikante Abnahme erfolgte auch bei 37 Grad Celsius nach 60 bis 90 Minuten. Auch durch Röntgenbestrahlung kann die Substanz inaktiviert werden. Sie ist ferner nicht dialysierbar, wird durch Trypsin verdaut und wandert auf dem Papierelektrophoresestreifen mit den Beta-Globulinen. Eine wirksame **prothetische Gruppe** liess sich weder durch Dialyse noch durch Elektrophorese abtrennen. Die Aktivität wird durch normales menschliches Serum gehemmt. Es wird der Schluss gezogen, dass die in den Versuchen verwendete biologische Prüfung das Gleichgewicht zwischen dem Serum-Thrombopoetin und seinen biologischen Hemmstoffen widerspiegelt und dass dieses Gleichgewicht unter pathologischen Bedingungen wie Thrombocytose und Thrombocythämie wesentlich gestört ist.

1952 berichtete DOROSSENKO (45) über den Einfluss des Duodenalsaftes auf die Thrombopoese. DOROSSENKO entnahm nüchternen Kranken mit Ulcuskrankheit,

Duodenitis, Periduodenitis und Duodenocholecystitis Duodenalsaft und injizierte bei Kaninchen davon jeweils 3 ccm subcutan. Kontrolltiere erhielten physiologische Kochsalzlösung. Der Duodenalsaft solcher Patienten rief in 15 von 24 Fällen eine starke Senkung der Thrombocytenzahlen beim Tier hervor und zwar um das 1 1/2fache bis 2 1/2fache des Ausgangswertes. Die Senkung setzte eine Stunde nach der Injektion ein und hielt 2 bis 5 Tage an. Bei 5 Fällen kam es zu keiner Änderung, bei 4 Fällen zu einer Erhöhung der Plättchenzahlen. Der Duodenalsaft von 6 gesunden Personen verursachte einen Anstieg der Thrombocytenzahl mit einem Gipfel nach 2 bis 5 Tagen. Unter dem Einfluss des Duodenalsaftes traten auch Veränderungen der Eigenschaften der Thrombocyten hervor: Der Duodenalsaft Kranker bewirkte ein Verschwinden junger Thrombocytenformen, während der Duodenalsaft Gesunder zu einem Hervortreten junger Thrombocytenformen führte. Aus diesen Untersuchungen schloss DOROSSENKO, dass im Duodenalsaft Gesunder und Kranker mit Erkrankungen des Duodenum ein spezifischer Faktor enthalten sei, der - ähnlich dem antianämischen Prinzip - einen regulierenden Einfluss auf die Thrombopoese habe. Weitere Einzelheiten über diesen Faktor wurden uns nicht bekannt. In diesem Zusammenhang ist auch die Beobachtung von YABE (211) interessant, dass Patienten mit Magen- oder Duodenalgeschwüren eine Neigung zur Thrombocytose zeigen.

Wie schon oben angedeutet, scheint bei der Regulation der Knochenmarkstätigkeit dem Hypothalamus - Hypophyse - Nebennierenrinden - System eine besondere Bedeutung zuzukommen. Vom Cortison und seinen Derivaten ist bekannt, dass es erregend auf das myeloische und hemmend auf das lymphatische Gewebe einwirkt. So kommt es bei einer vermehrten Ausschüttung dieser Seroidhormone neben anderen Blutbildveränderungen auch zu einer Thrombocytose. Eine Neoplasie der Hypophyse wie beim Morbus Cushing führt über eine vermehrte ACTH-Sekretion und konsekutiver vermehrter Produktion von NNR-Steroiden zu einer Pancytose, häufiger zu einer Erythrocytose. Bei der Akromegalie kommt es über eine chronische Hypersekretion häufig zu Polyglobulie mit Granulocytopenie und Lympho- und Monocytose. Eine Reizung des Diencephalons (Region des Corpus striatum, des Hypothalamus und des Thalamus) führt zu einer Leuko- und Reticulocytose. HAYNAL (78) hat festgestellt, dass bei Polyglobulie und Polycythaemia vera häufig eine Hyperfunktion des Zwischenhirn-Hypophysen-Systems vorliegt.

Es erscheint darum nicht abwegig, auch daran zu denken, dass auch bei den Thrombocythämien Störungen übergeordneter Regulationssysteme vorliegen könnten.

VI. THERAPIE DER THROMBOCYTHÄMIEN

Vorläufig ist, da die Entstehung der Thrombocythämien noch im wesentlichen ungeklärt ist, eine ätiologisch orientierte Therapie noch nicht möglich. Zwar hat es schon früher nicht an Versuchen gefehlt, von einer Theorie über die Ursache der Thrombocythämie her zu einer wirksamen Behandlung zu kommen. Es lag nahe, nachdem man in dem Ausfall der humoralen Hemmwirkung der Milz einen wesentlichen Faktor für die überschüssende Plättchenproduktion erblickte, die offensichtlich fehlen Milzwirkstoffe zu substituieren. So berichteten schon EPSTEIN und KRETZ (52) 1931 über eine Behandlung ihres Patienten mit Milzextrakten, die allerdings erfolglos blieb. LACHNIT (113) berichtete 1940 über Erfolge mit einem parenteral applizierten Milzextrakt (Extr. lienis Richter). Die Plättchen fielen von 1 Mill. auf 500 000 bis 600 000. LACHNIT sah keine Beeinflussung der Erythro- und Leukopoese durch diesen Milzextrakt. Nach viermonatiger Unterbrechung der Therapie stieg die Thrombocytenzahl wieder auf über 2 Mill. Offensichtlich scheint also eine Dauersubstitution nötig zu sein. Oral eingenommener Extr. lienis Richter blieb erfolglos. Über weitere Versuche, mit Milzextrakten die Thrombocythämien zu beeinflussen, wurde uns nichts bekannt.

In neuerer Zeit sind die cytostatisch wirksamen Mittel mehr in den Vordergrund getreten. So sagte SIEDE (187) 1952, der Krankheitsprozess könne vorübergehend durch Urethan gebremst werden, verlaufe aber sonst autonom und irreversibel. Auch durch Myleran (= 1,4-methansulfonyl-oxybutan) gelingt es die Thrombocytenzahlen zu senken. (D'ANTUONO und TURA (7), MARCHAL und MA (136)). Eine Behandlung mit diesem Cytostaticum scheint besonders dort angebracht, wo gleichzeitig eine myeloische Leukämie besteht. Neuerdings hat man auch die Polycythaemia vera mit Myleran angegangen und konnte dabei feststellen, dass bei zu geringer wöchentlicher Dosis die Thrombocyten- und Leukocytenzahlen schneller absanken als die der Erythrocyten (WALD und MA (204)).

Dagegen scheint sich Daraprim (ein Folsäureantagonist, Pyrimidinderivat) weniger für die Behandlung der Thrombocythämien zu eignen, da die Thrombocytenzahlen im Vergleich zu denen der Erythrocyten nur geringfügig beeinflusst werden (KLEINFELDER und MA (102)).

Weitere Möglichkeiten, die Aktivität des Megakaryocytenapparates zu mindern, liegen in der Röntgenganzbestrahlung. MORTENSEN (152) und SPAET und MA (190) berichteten darüber. Der Patient von MC CABE und MA (130) wurde mit Röntgenganzbestrahlung und radioaktivem Phosphor behandelt, kam allerdings an einer myeloischen Leukämie, die sich danach entwickelte, ad exitum.

Was nun den radioaktiven Phosphor (P^{32}) anlangt, der bei der Polycythaemia vera vielfach verwendet wird (HARMAN und MA (76)), so mochte es wohl zunächst fraglich erscheinen, ob man es wagen dürfte, auch bei Thrombocythämien dieses Mittel einzusetzen. Wie PABST, MARX und CRAMER (161) zeigten, verläuft die Behandlung mit radioaktivem Phosphor in drei Phasen: 1. initiale Reiz-

phase, 2. interkurrente Remissionsphase, 3. terminale Restitutionsphase. In der 1. Phase kommt es nun sowohl beim Menschen als auch beim Versuchstier in den meisten Fällen zu Steigerungen der Thrombocytenzahl, zuweilen über 100 %. In der 2. Phase fallen die Thrombocytenzahlen unter die Norm, um dann allmählich wieder anzusteigen. Dass ein starkes Ansteigen der ohnehin schon excessiv erhöhten Thrombocytenzahlen in der Phase 1 gefährlich werden könnte, liegt auf der Hand. Jedoch finden sich in den Berichten derjenigen Autoren, die Radiophosphorbehandlungen bei Thrombocythämien durchführten, keine Angaben über ernste Thrombosezwischenfälle unter der Behandlung. Bei den monothrombophilen Thrombocythämien eine Radiophosphorthherapie ohne weiteres zu wagen, erscheint allerdings riskant. Hier wäre vielleicht eine Antikoagulationstherapie in den ersten Tagen angebracht, bis die Thrombocytenzahlen wieder zurückgehen.

Über ein relativ grosses Krankengut berichtet TUBIANA (200, 201, 34). 1957 waren es acht Fälle von Thrombocythämie neben 125 Fällen von Polycythämie, die er mit radioaktivem Phosphor behandelt hatte. Die Thrombocythämie-Patienten erhielten als erste Dosis 10 mC P^{32} per os. Die Thrombocytenzahlen sanken daraufhin ab, erreichten zwischen der 4. und 8. Woche ein Minimum und stiegen dann wieder auf etwa normale Werte an. Parallel dazu gingen auch die klinischen Erscheinungen (Blutungen, Thrombosen, neurologische Störungen) zurück. Dabei trat oft eine mässige Leukopenie auf, während die Erythropoese nur wenig beeinflusst wurde. Nach 6 Monaten bis 3 Jahren kam es zu Rezidiven, die jedoch in gleicher Weise auf Radiophosphor ansprachen.

Über weitere erfolgreiche Radiophosphorbehandlungen berichteten GOUDMAND und HUTIN (68), LAPORTE und MA (114), MC CABE und MA (130), BENNEY und LEWIS (19), WOODROW und COPE (209) konnten bei einem Patienten mit Polycythämie und 2,4 Mill. Thrombocyten schon mit einer einmaligen intravenösen Injektion von 4,5 mC P^{32} eine weitgehende Normalisierung des Blutbildes erreichen. FOUNTAIN (65) brauchte, um normale Plättchenzahlen zu erzielen, in einem Falle drei, im anderen zwei intravenöse Injektionen von je 3 mC P^{32} . In allen Fällen verschwanden mit Normalisierung der Thrombocytenzahlen die klinischen Symptome.

Nachdem inzwischen von verschiedenen Seiten darauf hingewiesen wurde, dass bei Patienten, die eine Radiophosphorthherapie erhalten haben, nicht selten eine Leukämie auftritt, wird man jetzt wohl häufiger - besonders bei jüngeren Patienten - dem Myleran vor dem P^{32} den Vorzug geben.

Im vorigen Kapitel wurde darauf hingewiesen, dass wahrscheinlich auch Störungen im Hypophysen-Zwischenhirn-System bei der Genese der Thrombocythämien eine Rolle spielen. Nachdem PERRAULT die hemmende Wirkung des Parahydroxypropioiphenon (= PHP) auf das Zwischenhirn-Hypophysen-System gefunden hat, bietet sich vielleicht eine Möglichkeit, von hier aus in die Pathogenese der Thrombocythämien einzugreifen. HAYNAL (78) berichtete von Erfolgen mit diesem Mittel bei der Therapie der Polyglobulie und der Polycythaemia vera. Leider machte er keine Angaben über das Verhalten der Thrombocyten bei dieser Behandlung.

In den Fällen, in denen es unmöglich sein sollte, entweder Radiophosphor oder die obengenannten Cytostatica einzusetzen, die - wie gezeigt wurde - nicht nur eine Normalisierung der Thrombocytenzahlen sondern auch eine Normalisierung der Gerinnungsverhältnisse herbeiführen und damit den Patienten beschwerdefrei und voll arbeitsfähig machen, muss man versuchen, durch symptomatische Massnahmen das Befinden der Patienten zu bessern. Bei den monothrombophilen Thrombocythämien wird man Anticoagulantien anwenden, bei den hämorrhagischen Formen wird man zunächst versuchen, die plasmatischen Gerinnungsstörungen, die in vielen Fällen vorhanden sind, zu bessern und im übrigen die zur Blutstillung erforderlichen bewährten Massnahmen ergreifen. Besonders schwierig dürfte sich eine symptomatische Therapie bei den gemischten Formen, d.h. bei den thrombophilen hämorrhagischen Thrombocythämien, gestalten.

E. LITERATURVERZEICHNIS

1. AKAZAKI, KANEYOSHI, ICHIRO HAMAGUCHI:
Beitr. path. Anat. 103, 95 - 112 (1939)
2. AKKERÉN, Y.:
Upsala Läk. för. Förh. N. F. 48, 107 - 132 (1942)
3. ALAJOUANINE, T., CATSAIGNE, P., FOURNIER, E., CAMBIER, J., AUZEPY:
Rev. neur. Par. 98, 6 (1958), 772 - 777
4. ALFOS, L.G., FIELD, E.O., LEDLIE, E.M.:
Lancet 1959, 941 - 944
5. ANDRÉ, R., LE BOLLOCH, A.G., SALMON, CH.:
Haematolog. 1956, 612 - 615
6. D'ANTOUNO, G.:
Haematologica (Pavia) 42, 531 - 536 (1957)
7. D'ANTOUNO, G., TURA, S.:
Sang 28, 234 - 235 (1957)
8. APPEL, W.:
Med. Diss. München 1961 (in Fertigstellung)
9. ARCURI, F., MORGANO, G.:
Biochemia e Ter. sper, 28, 277 - 282 (1941)
10. ARLOTTI, O., BALLERINI, G.:
Haematologica (Pavie) 42, 1279 - 1318 (1957)
11. ARNETH, J.:
Qualitative Blutlehre und Blutkrankheiten, Leipzig
1942
12. ARNETH, J.:
Gesammelte qualitativ-haematologische Untersuchun-
gen 1936 - 1944, Leipzig 1944
13. ARNETH, J.:
Münch. med. Wschr. 1951, 1833 - 1836
14. AUSTONI, M., GUERRINO, B.:
Compt. Rend. III, Congr. Int. Europ. Hemat.
Roma 1952
15. BAIKIE, A.G., CUNNINGHAM, T.A., Mc ALPINE, S.G.:
Scot. M. J. 3 (1), 26 - 30 (1958)
16. BALLIN, M., MORSE, P.: J. A. M. A. 89 (1927), 1671
17. BARKHAN, P.:
J. Clin. Path. 10, 26 - 28 (1957)
18. BAUMGARTNER, W.:
Helv. med. Acta im Druck (zit. nach KOLLER und
BOUNAMEAUX (103))

19. BENNEY, W.E., LEWIS, F.J.W.:
J. Clin. Path. 12, 551 (1959)
20. DE BIASI, R., BILE, G., MANES, L.:
Progr. med. Nap. 14 (22), 1958, 690 - 694
21. BIERMAN, J.R., KELLY, K.H., KING, F.W., PETRAKIS, N.L.:
Science 114, 276 (1951)
22. BIGELOW, F.S.:
J. lab. & Clin. Med. 43, 759 (1954)
23. BILE, G., DE BIASI, R., ZARILLI, D.:
Progr. med. Nap. 14 (7), 1958, 209 - 215
24. BINSWANGER, D., SCHAUB, F., SCHEITLIN, W.:
Acta haematol. (Basel) 14, 382 - 386 (1955)
25. BODE, O.B.:
Klin. Wschr. 1930, 1587
26. VON BOROS, J., KORENYI, A.:
Z. klin. Med. 118, 697 - 718 (1931)
27. BOUNAMEAUX, Y.:
Acta haemat. 17, 65 - 80 (1957)
28. BOUNAMEAUX, Y.:
Sang. Par. 28 (3) 1957, 259, 260, 263 - 264,
290 - 291
29. BOUSSER, J.:
Sang. Par. 28, 229 - 230 (1957)
30. BOUSSER, J., BENHAMON, J.P., CHRISTOL, D., MAS, M.:
Presse med. 1957, 347 - 351
31. BRUGSCH, H.:
Fol. haemat. (Lpz.) 49, 454 - 465 (1933)
32. BÜCHERL, E., SCHWAB, M.:
Klin. Wschr. 1951, 731
33. CHEVALLIER, P.:
Bull. Acad. Méd. 137, 528 (1953)
34. COLIEZ, R.T., TUBIANA, M., ALAGILLE, D.:
J. de Radiol. 38, 405 - 410 (1957)
35. CONTOPOULOS, A.N., ELLIS, S., SIMPSON, M.E., LAWRENCE, J.H.,
EVANS, H.M.:
Endocrinology (Springfield, 111) 55, 808 - 812
(1954)
36. CONTOPOULOS, A.N., Mc COMBS, R., LAWRENCE, J.H., SIMPSON, M.E.:
Blood 12, 614 - 619 (1957)

37. CSERHATI, J., KELEMEL, E.:
Acta med. hung. 11, 4 (1958), 473 - 475
38. CSERHATI, J., TANOS, B., KELEMEN, E.:
Orv. hetil. 99, 16 (1958), 540 - 541
39. DAMESHEK, W.:
J. A. M. A. 106, 1837 (1936)
40. DAMESHEK, W.:
Blood 6, 372 (1951)
41. DAMESHEK, W., HENSTELL, H. H.:
Ann. int. Med. 13, 1360 (1940)
42. DAWBARN, R. J., EARLHAM, F., HOWEL-EVANS, W.:
J. Path. Bact. 21, 833 (1928)
43. DERLATH, S.:
Med. Diss. München 1955
44. DÖNNECKE:
Klin. Wschr. 1930, 790
45. DOROSENKO, G. L.:
Klin. Med. (Moskau) 30, H 6, 54 - 56 (1952)
46. DOWNEY, H., NORDLAND, M.:
Folia haemat. 62, 1 - 39 (1939)
47. DRAKE, C. B.:
J. A. M. A. 106, 1005 (1936)
48. DREYFUSS, F.:
J. Psychosomatic Res. 1, 252 - 257 (1956)
49. DUBINSKAJA, B.:
Virchows Arch. 270, 192 - 204 (1928)
50. DUSTIN:
Bull. Acad. Med. Belg. 6, 3 (510)
51. EPSTEIN, E., GOEDEL, A.:
Virchows Arch. 292, 233 (1934)
52. EPSTEIN, E., KRETZ, J.: Klin. Wschr. 9 (1930), 1177
53. EPSTEIN, J. A., RICHTER, J. H.:
Ann. int. Med. 29, 545 - 549 (1948)
54. EVANS, W. H.:
Lancet 1, 277 (1929)
55. EWALD:
Dtsch. Arch. klin. Med. 142 (1923)
56. FANGER, H., CELLA, L. J. jun., LITCHMAN, H.:
New England J. Med. 250, 456 - 461 (1954)
57. FIESCHI, A., SACCHETTI, G.:
Knochenmark, im Handbuch der gesamten Hämatologie, herausgegeben von HEILMEYER, L. und HITTMAIR, A., Bd. 1, 1957

58. DE FINE OLIVARIUS, B.: Acta psychiatr. (Kobenh.) 32, 77 - 82 (1957)
59. FINKLER, K., APATEANU, V.:
Med. int. Bucur. 9 (10), 1957, 1573 - 1577
60. FIRJAHN - ANDERSCH, H.:
Med. Diss. München 1959
61. FITCH, H. J.: Blood 12, 671 - 676 (1957)
62. FONIO: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 42 (1930)
63. FORSELL, J.: Nordisk medicinsk 22, 1123 (1944)
64. FORSELL, J.: Nordisk medicinsk 33, 313 (1947)
65. FOUNTAIN, J. R.: Brit. Med. J. Nr. 5089, 126 - 130 (1958)
66. FREY, H. C.: Fol. haem. (Lpz.) 51, 173 (1934)
67. FREY, W.: Z. exper. Med. 2, 50 (1913)
68. GOUDEMAND, M., HUTIN, A.:
Semaine Hop. 1957, 21 - 30
69. GOUDSMIT, R.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1956, 1236 - 1239
70. GROSS, R., PROLL, G.: Klin. Wschr. 1955, 1031 - 1036
71. DI GUGLIELMO, G.: Folio medica 1920
72. DI GUGLIELMO, G.: Haematol. (Pavia) 1, 303 (1920)
73. DI GUGLIELMO, G.: Sang. Par. 27, 671 - 676 (1956)
74. HAK HYUN, B., DAWSON, E. A., CUSTER, R. P.:
Amer. J. Clin. Path. 29, 539 - 545 (1958)
75. HARDISTY, R. M., WOLFF, H. H.:
Brit. J. Haematol. 1, 390 - 405 (1955)
76. HARMAN, J. B., DE V. HART, P. L., LEDLIE, E. M.:
Brit. Med. J. Nr. 4919, 930 - 934 (1955)
77. HARTMANN, R. C., AUDITORE, J. V., JACKSON, D. P., BINGHAM, C. P.:
J. Clin. Invest. 37, 699 - 707 (1958)
78. HAYNAL, E.: Schweiz. med. Wschr. 1955, 939 - 941
79. HEILMEYER, L., BEGEMANN:
Handbuch der inneren Medizin, Band II, Blut. 1951
80. HEMMELER, G.: Schweiz. med. Wschr. 78, 976 (1948)

81. HENSEL: Sammlg. selt. klin. Fälle 8 (1954) 97
82. HERMANN, R. E.: Ann. Surg. 145, 238 - 243 (1957)
83. HEWER, T. F.: J. Path. & Bact. 45, 383 - 390 (1937)
84. HITTMAIR, A.: Fol. haemat. (Lpz.) 35, 156 (1928)
85. HITTMAIR, A.: Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Berlin 1932
86. HITTMAIR, A.: Fol. haemat. (Lpz.) 59, 50 (1938)
87. HITTMAIR, A.: Klin. Wschr. 23, 71 (1944)
88. HOLST, J. E.: Acta med. Scand. 130, 507 - 514 (1948)
89. HOLTEN, C.: Act. med. Scand. 90, Suppl. 208 (1938)
90. INDEN, N.: A. J. med. Sci. 12 (1938)
91. INTROZZI, P.: Allgemeine Pathologie der Milz, im Handbuch der gesamten Hämatologie, herausgegeben von HEILMEYER, L. und HITTMAIR, A., Band I, 1957
92. JACKSON, D. P., HARTMANN, R. C., CONLEY, C. L.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 93, 370 (1953)
93. VON JAGIC, N., KLIMA, R.: Klinik und Therapie der Blutkrankheiten, Berlin - Wien 1934
94. JASINSKI, B.: Acta haematol. (Basel) 2, 145 - 152 (1949)
95. JÜRGENS, J., BELLER, F. K.: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse, Stuttgart 1959
96. JÜRGENS, R.: Wien. klin. Wschr. 1954, 850
97. JÜRGENS, R.: Funktionen der Thrombocyten, im Handbuch der gesamten Hämatologie, herausgegeben von HEILMEYER, L. und HITTMAIR, A., Band I, 1957
98. JÜRGENS, R., BACH, K.: Dtsch. Arch. klin. Med. 176, 626 (1934)
99. KAZNELSON: Arch. klin. Med. 128, 131 (1928)
100. KELEMEN, E., CSERHATI, J., TANOS, B.: Acta haemat. (Basel) 20, 350 - 355 (1958)
101. KISSEL, P., DUREUX, J. B., SCHMITT, J., TRIDON, P.: Rev. neur. Par. 98, 6 (1958), 766 - 772

102. KLEINFELDER, H., BRACHARZ, H.:
Klin. Wschr. 1956, 512 - 516
103. KÖHL, K.:
Med. Diss. München 1957
104. KÖPPEL, G.:
Med. Diss. München 1955
105. KOLLER, F., BOUNAMEAUX, Y.:
Bull. schweiz. Akad. med. Wiss., 12, 248 - 260
(1956)
106. KOLLER, F., ZOLLIKOFER, H.:
Experientia (Basel) 6, 299 - 300 (1950)
107. KOPASZ, E.:
Orv. hetil. 1952, 932 - 933
108. KORINTH, E.:
Ärztl. Forschg. 11, I, 555 - 558 (1957)
109. KRAUS, SCHILLER:
Fol. haemat. (Lpz.) 48, 410 (1932)
110. KREITER, H.:
Med. Diss. München 1958
111. KUNZ:
Dtsch. Gesundheitswes. 8 (1953), 1141
112. KUPFER, H.G., EBBELS, B.J., MILLER, J.N., THOMA, G.W., RUSSI, S.:
Ann. int. Med. 48, 3 (1958), 685 - 697
113. LACHNIT, V.:
Wien. klin. Wschr. 1940 II, 963 - 969
114. LAPORTE, A., MALLARMÉ, J., JACQUOT, A., COHEN-SOLAL, J.:
Sang. Par. 28, 226 - 228 (1957)
115. LAWRENCE, J.H., BERLIN, N.L., HUFF, R.L.:
Medicine (Baltimore) 32, 323 (1953)
116. LEBEL, H.:
Nord. med. 33, 303 - 305 (1947)
117. LEBON, J., MESSERSCHMITT, J., CLAUDE, R.:
Sang Par. 28, 239 - 245 (1957)
118. LEE, ERICKSON:
J. Labor. a. clin. Med. 24, 821 (1939)
119. LEEKSMA, C.H.W., COHEN, J.A.:
Nature Lond. 175, 552 (1955)
120. LEEKSMA, C.H.W., COHEN, J.A.:
J. clin. Invest. 35, 964 (1956)
121. LEITNER, S.J.:
Acta med. Scand. 119, 331 - 334 (1944)
122. LEMAIRE, A., DEBRAY, J., COMBRISSE-LEBOLLOCH:
Sang Par. 28 (1957), 222 - 223, 230 - 233

123. LEMAIRE, A. , DEBRAY, J. , HOUSSET, E. :
Algérie méd. 62 (1), 1958, 1 - 15
124. LEVENE, M. , LEVENE, C. J. :
J. Clin. Path. 10, 200 - 203 (1957)
125. LEVIN, W. C. , CELANDER, D. R. , GUEST, M. :
J. Lab. & Clin. Med. 46, 930 (1955)
126. LEVINSON, B. , JONES, R. S. , WINTROBE, M. M. , CARTWRIGHT, G. E. :
Blood 13, 959 - 971 (1958), Sang Par. 28, 224 - 225 (1957)
127. LINDEBOOM, G. A. : Acta med. Scand. 95, 388 - 414 (1938)
128. LINMAN, J. W. , BETHELL, F. H. :
J. Labor. a. Clin. Med. 49, 113 - 127 (1957)
129. LIPP, A. , HEILMEYER, L. , APPELS, A. , CLOTTEN, R. :
VI. Congr. Europ. Soc. Haemat. Copenhagen 1957
130. Mc CABE, W. R. , BIRD, R. M. , Mc LAUGHLIN, R. A. :
Ann. int. Med. 43, 182 - 190 (1955)
131. MACKAY: Quart. J. Med. 24 (1931), 285
132. MACPHERSON, A. J. S. , INGROM, G. J. C. , MACLEAN, N. :
J. Roy. Coll. Surg. Edinburgh 2, 191 - 201 (1957)
133. MALLARMÉ, J. : Haematologica (Pavia) 42 (1957) Pasc. VIII
134. MALLARMÉ, J. , AUZEPY, P. :
Sang Par. 28 (1957), 210 - 218
135. MALLARMÉ, J. , FAUVERT, R. , NICOLO: Sang Par. 28 (1957), 236 - 239
136. MARCHAL, G. , DUHAMEL, G. , LEROUX, M. , GHENDOROVITCH, J. ,
GOGLIN, G. :
Sang Par, 28 (1957), 245 - 259
137. MARX, R. : Ae. Forsch. 413 (1948)
138. MARX, R. : Hämostaseologie, Habilitationsschrift München 1953
139. MARX, R. : Blut (München) 1, 43 - 56 (1955)
140. MARX, R. : Münch. med. Wschr. 101, 881 - 885, 924 - 927 (1959)
141. MARX, R. : Thrombocytopathien, in "Die Prognose chronischer Erkrankungen", herausgegeben von LINNEWEH, F. , 1960

142. MARX, R., DERLATH, S.:
Blut (München) 3, 247 - 254 (1957)
143. MATHEUS:
Beitr. pathol. A. 101, 189 (1938)
144. MATIS, P., GROSS, R.: Schweiz. med. Wschr. 1951, 1043 - 1045
145. MAUPIN, B., BAYLON, H., MORAS, P., VIGNE, J.:
Sang Par. 28, (1957), 219 - 222
146. MEISSNER, R.:
Hippokrates 21, 231 - 233 (1950)
147. MEISTER, E.:
Med. Diss. Freiburg i. Br. 1940, Z. exper. Med.
108, 742 - 756 (1941)
148. MICHON, P., BEURY, J., REMIGY, E.:
Sang Par. 28 (1957), 272
149. MINOT, G.:
J. exper. Med. 36, 1 (1922)
150. MINOT, G. R., BUCKMAN, F.:
Amer. J. med. Sci. 166 (1923) 469
151. MONTO, R. W., GRIEST, W. D., SCILAGY, D. E.:
Arch. int. Med. 90 (1952), 54
152. MORTENSEN, O.:
Acta med. Scand. 129, 547 - 559 (1948)
153. NACHTIGALL, C.:
Ärztli. Wschr. 1956, 76 - 77
154. NAEGELI, O.:
Lehrbuch der Blutkrankheiten, Berlin 1923
155. NAEGELI, O.:
Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl.
Berlin 1931
156. NATHAN, ROSENTHAL:
J. A. M. A. 84 (1925), 1887
157. NELSON, M. G., STEVENSON, M.:
Irish J. M. Sc. No. 401 (1959), 235 - 243
158. NYGAARD, K. K., BROWN, G. E.:
Arch. int. Med. 59, 82 - 106 (1937)
159. OELHAFEN:
Fol. haemat. (Lpz.) 1914, 18
160. OWREN, P.:
Gastroenterologica (Basel) 68, 148 - 158 (1943)
161. PABST, H. W., MARX, R., CRAMER, H.:
Med. Klinik 274, 1953

162. PARAF, A., CHALUT, J., CAROLL, J.:
Sang. Par. 26, 476 - 489 (1955)
163. PARKES, WEBER, BODE, O. B.:
Polycythaemia, London 1929
164. PAULSEN, M.:
Z. exper. Med. 108, 240 - 246 (1940)
165. PETRESCU, M., OLARU, Z., VEREANU, J.:
Bull. Soc. med. Hop. Bucarest 23, 212 - 226 (1941)
166. PETRI, S.:
Fol. haemat. (Lpz.) 37 (1928)
167. PIANESE, G.:
Haematologica (Neapel) 1, 61 (1920)
168. REID, J.:
Lancet 1940 II, 584 - 587
169. REIMANN, F.:
Bull. Fac. Med. Istanbul 18, 418 - 437 (1955)
170. REMDE, W.:
Medizinische 38, 1749 - 1752 (1959)
171. REMDE, W., PLATZELT, O., WERNER, R.:
Blut VI, 102 - 112 (1960)
172. REVOL, L.:
Sang Par. 21 (1950), 409 - 423
173. ROHR:
Das menschliche Knochenmark, Stuttgart 1949
174. ROWLANDS, R. A., VAIZEY, J. M.:
Lancet 1938, 1217
175. RUBEGINI, R.:
Policlinico Sez. med. 47, 1 - 10 (1940)
176. RUDNEW-SCHURPE:
Virchows Arch. 279 (1930)
177. RUSSO, G.:
Riform a. med. 1947, 601
178. SALTER, P. P. jr., SHERLOCK, E. C.:
Am. Surgeon 23 (6), June 1957, 549 - 554
179. SARTORI, C.:
Münch. med. Wschr. 100, 481 - 485 (1958)
180. SCHÜPBACH, A.:
Schweiz. med. Wschr. 68, 513 (1938)
181. SCHÜPBACH, A., HERMANN, E.:
Schweiz. med. Wschr. 1954, 95 - 97
182. SCHWARZ:
J. Heilk. 11 (1901)
183. SCHWARZ, E.:
Am. J. Clin. Path. 24, 629 (1954)
184. SCHWARZ, E.:
Acta med. Scand. Suppl. 309, 1955
185. SHAW, S., OLIVER, R. A.:
Proc. R. Soc. Med. 51, 9, 768 - 772 (1958)

186. SHORE, P. A., PLETSCHER, A., TOMICH, E. G., KUNTZMAN, R.,
BRODIE, B. B.:
J. Pharmacol. a. Exper. Ther. 117, 232 - 236
(1956)
187. SIEDE, W.:
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 58, 579 - 582 (1952)
188. SÖDERSTRÖM, M.:
Nord. med. 29, 47 (1946)
189. SOULIER, J. P., ALAGILLE, D., LARRIEU, M.:
Sang. Par. 28, 277 - 290, (1957)
190. SPAET, T. H., BAUÉR, S., MELAMED, S.:
Arch. int. Med. 98, 377 - 383 (1956)
191. SPANGBERG, J., ZETTERGREN, L.:
Acta med. Scand. 135, 176 - 184 (1949)
192. STAHL:
Ztschr. klin. Med. 1923, 96
193. STECHER, G., SCHULZ, F. H.:
Fol. Haemat. (Lpz.) 74, 13 - 21 (1956)
194. STEFANINI, M., CHATTERJEA, J. B., DAMESHEK, W., ZAMOS, L.,
SANTIAGO, E. P.:
Blood 7, 53 - 76 (1952)
195. STEINER, F. A., HEDINGER, C.:
Exper. (Basel) 12, 109 (1956)
196. STEINER, F. A., SIEBENMANN, R. E., HEDINGER, C.:
Exper. (Basel) 13, 500 - 502 (1957)
197. TEMPKA, T.:
Physiologie der Milz, im Handbuch der gesamten
Hämatologie, herausgegeben von HEILMEYER, L.,
und HITTMAYER, A., Band I, 1957
198. THIEFFRY, S., BUHOT, S., AICARDI, J.:
Sang Par. (1957), 264 - 266
199. TOCANTINS, L. M.:
Medicine 17, 155 - 260 (1938)
200. TUBIANA, M., BOIRON, M.:
Sang Par. 28 (1957), 291 - 301
201. TUBIANA, M., GAZEL, J.:
Presse méd. 1955, 851 - 854
202. UOTILA, U.:
Act. med. Scand. 95, 136 - 150 (1938)

203. WACHOLDER, K., PARCHWITZ, E., EGLI, H., KESSLER, K.:
Acta haemat. (Basel) 18, 59 - 79 (1957)
204. WALD, N., HOSHINO, T., SEARS, M. E.:
Blood 13, 757 - 762 (1958)
205. WANNER, J.:
Med. Diss. Zürich 1950
206. WASSERMANN, L. R., VROMAN, L., GELIN, G.:
Sang Par. 29, 560 - 571 (1958)
207. WILLINSKI, B.:
Lancet 1, 1126 (1930)
208. WOLLSTEIN, KREIDEL: Am. J. diseases. children 51, 763 (1936)
209. WOODROW, J. C., COPE, S.:
Brit. Med. J. 1955 II, 1069
210. WOPFNER, M.:
Med. Diss. München 1957
211. YABE, Y.:
Tohoku J. exper. Med. 37, 179 - 188 (1939)
212. YAMAMOTO, S.:
Acta haemat. jap. 20, 163 - 178 (1957)
213. ZACH, R.:
Med. Diss. München 1960
214. ZADEK, J., BURG, K.: Fol. haemat. (Lpz.) Z 41, 333 - 335 (1930)
215. ZUCKER, M. B., BORELLI, J.:
Amer. J. Clin. Path. 26, 13 - 20 (1956)
216. ZUCKER, M. B., LEWIS, J. H., BORELLI, J.:
Proc. 6 int. Congr. int. Soc. Haemat. 1958,
540 - 548
217. ZWICKER, M.:
Fol. haemat. (Lpz.) 74, 109 - 124 (1956)

Herrn Professor Dr. Herbert Schwiegk danke ich für die
Übernahme des Correferates.

Herrn Privatdozent Dr. Rudolf Marx schulde ich Dank für
die Überlassung dieses interessanten Themas, für seine
vielfältigen Anregungen und Ideen, für seine Kritik und
für seine Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Für die gewissenhafte Ausführung der hämostaseologischen
Laboruntersuchungen bin ich der med.-techn. Assistentin
Fräulein Maja Moebius zu Dank verpflichtet.

L E B E N S L A U F

Am 28. April 1934 wurde ich als Sohn des Diplom Bergingenieurs Dr. ing. Josef Kurek und seiner Ehefrau Herta, geb. Bühring in Bad Salzbrunn in Schlesien geboren.

Die ersten Kindheitsjahre verbrachte ich in Salzbrunn. 1943 siedelten wir nach Kattowitz in Oberschlesien über. 1945 wurden wir in die Lüneburger Heide verschlagen.

Ich kam zu Verwandten nach Hamburg, wo ich das humanistische Wilhelm-Gymnasium besuchte und im Frühjahr 1953 mit der Reifeprüfung meine Schulbildung abschloss.

Im Sommersemester 1953 begann ich in Freiburg im Breisgau das Studium der Medizin. Nach weiteren Semestern in Hamburg und Tübingen bestand ich im Sommer 1955 in Tübingen die ärztliche Vorprüfung.

Meine klinischen Semester verbrachte ich in München, wo ich auch am 27. Juli 1959 die ärztliche Prüfung ablegte.

Nach dem Examen war ich zunächst am städtischen Krankenhaus Erding und dann am Kreiskrankenhaus Schongau als Medizinalassistent tätig.

Die vorliegende Arbeit wurde am 1. September 1959 begonnen und am 30. September 1960 beendet.

